

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční specialista



Bc. Jana Vorudová

Riziko osteoporózy u přeživších karcinom prsu: nutriční aspekty

Risk of osteoporosis in breast cancer survivors: nutritional aspects

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 29. 4. 2018

Bc. Jana Vorudová

Identifikační záznam:

VORUDOVÁ, Jana. *Riziko osteoporózy u přeživších karcinom prsu: nutriční aspekty.* [Risk of osteoporosis in breast cancer survivors: nutritional aspects]. Praha, 2018. 87 s., 1 příloha. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF a VFN v Praze. Vedoucí práce doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Poděkování:

Děkuji panu doc. MUDr. Vítu Zikánovi, Ph.D. za odborné vedení mé diplomové práce, za jeho cenné rady a čas, který mi věnoval. Vážím si jeho pomoci. Zároveň bych chtěla poděkovat své rodině za podporu během celého studia.

Abstrakt:

Úvod: Osteoporóza se řadí mezi multifaktoriální metabolická onemocnění skeletu. Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen ve světě (kromě kožních nádorů). Postmenopauzální ženy s nemetastazujícím karcinomem prsu léčené inhibitory aromatázy (AI) jsou rizikové z hlediska vzniku osteoporózy. U nich je nutno zjišťovat ovlivnitelné faktory vzniku osteoporózy, a působit tak protektivně na kostní metabolismus, aby se předešlo vzniku závažných nízkotraumatických zlomenin.

Cíl: Cílem této diplomové práce je zhodnotit stav výživy v kontextu s rizikovými faktory osteoporózy a zlomenin u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu, které jsou dlouhodobě léčeny AI. Dalším cílem u této skupiny žen je zhodnotit změny denzity kostního minerálu (BMD) a vybraných parametrů tělesného složení při dlouhodobé léčbě AI.

Metody: Podkladem pro zjišťování stavu výživy byl dotazník s tabulkou pro zápis tří denního jídelníčku, ze kterého se následně zjišťoval celkový energetický příjem, příjem bílkovin, sacharidů, tuků, vlákniny a vápníku. Stav zásobení organismu vitamínem D se získal ze sérových koncentrací kalcidiolu. BMD a parametry tělesného složení (tuková a beztuková hmota) byly měřeny pomocí dvouenergie rentgenové absorpciometrie (DXA). Rizikové faktory zlomenin byly hodnoceny pomocí nástroje FRAX.

Výsledky: Bylo zjištěno, že ženy s nemetastazujícím karcinomem prsu léčené AI přijímají nižší množství vápníku (70-78 % doporučené denní dávky) a až 64 % žen má nedostatečné zásobení organismu vitamínem D (kalcidiol < 75 nmol/l). Dále byl zjištěn nízký příjem vlákniny (53-74 % doporučených hodnot, významně nižší u žen s osteoporózou), vyšší příjem tuků (o 12-19 %) a bílkovin (o 16-25 % oproti doporučeným hodnotám, významně vyšší u žen bez osteoporózy). Z retrospektivních dat DXA měření byl prokázán rychlejší úbytek BMD v bederní páteři (o 2,5 %) již za rok léčby AI a po 2 letech léčby AI v oblasti celkového proximálního femuru a krčku femuru (o 2,3-2,6 %, $p < 0,05$). Byl zjištěn signifikantní nárůst BMI (index tělesné hmotnosti) a FMI (index tělesného tuku) u žen s bazálním BMI < 25 po druhém roce léčby AI ($p < 0,05$). Analýza rozložení tuku ukázala větší nárůst tuku v oblasti břicha.

Závěr: Nízký příjem vápníku a snížené zásobení vitamínem D může zhoršovat stav kostní hmoty. Po dvouleté léčbě AI dochází v našem souboru k poklesu BMD ve všech měřených oblastech a k nežádoucímu nárůstu BMI a FMI. Proto je důležité u těchto žen zdůrazňovat potřebu dostatečného příjmu vápníku, suplementace vitamínem D a přiměřené pohybové aktivity – tedy snižovat riziko vzniku osteoporózy prostřednictvím ovlivnitelných faktorů. Správná výživa a dostatečný pohyb jsou ovlivnitelné faktory, které působí protektivně i proti nárůstu FMI, a snižují tak riziko vzniku civilizačních onemocnění.

Klíčová slova: osteoporóza, inhibitory aromatázy, rizikové faktory, výživa

Abstract:

Introduction: Osteoporosis belongs to multifactorial metabolic skeletal disease. The breast carcinoma is one of the most common malignities in women worldwide (with an exception of skin tumours). Postmenopausal women with non-metastatic breast carcinoma, which are treated with aromatase inhibitors (AI), have increased risk of developing osteoporosis. In these patients, it is necessary to identify the factors contributing to onset of osteoporosis which can be influenced, and take protective measures towards bone metabolism, in order to reduce the occurrence of serious low-traumatic fractures.

Objective: The objective of this thesis is to evaluate the diet with regard to risk factors leading to osteoporosis and bone fractures in postmenopausal women with breast carcinoma without metastases, which are treated with AI. Another objective for this group of women is to evaluate the changes of bone mineral density (BMD) and certain parameters of body composition during long-term treatment of AI.

Methods: The present study is based on a questionnaire containing a table to quote a three day diet, which was subsequently analysed to identify the overall energetic income, the income of proteins, fat, carbohydrates, dietary fibre and calcium. The supply of vitamin D was deduced for the serum concentration of calcidiol. BMD and the parameters of body composition (fat and non-fat matter) were determined using double-energy X-ray absorption (DXA). The risk factors for bone fractures were evaluated using FRAX.

Results: It was found that women with breast carcinoma without metastases, treated with AI have lower income of calcium (70-78 % of the recommended daily dose) and up to 64 % of women have insufficient income of vitamin D (calcidiol < 75 nmol/l). Further, low income of dietary fibre income was identified (53-74 % of recommended income, remarkably lower in women with osteoporosis). From retrospective DXA measurement data, an increased loss of BMD in lumbar spine (about 2,5 %) already after one year of treatment with AI, and after two year treatment in the area of the whole proximal femur and femoral neck (about 2,3-2,6 %, $p < 0,05$). Further, a significant increase of BMI (body mass index) and FMI (fat mass index) in women with basal BMI < 25 after the second year of treatment with AI ($p < 0,05$). The fat distribution analysis has shown an increased fat accumulation in the area of belly.

Conclusion: Low calcium income and low supply of vitamin D can lead to deterioration of the bone material. After two year treatment with AI, a decrease of BMD in all measured areas and undesired increase of BMI and FMI was identified in our group. Therefore, for these women, it is important to stress the importance of sufficient income of calcium, supply of vitamin D and appropriate physical exercise – i.e. to decrease the risk of developing osteoporosis by controlling the controllable risk factors. Appropriate diet and physical exercise are controllable factors, which have protective effect against the increase of FMI, and lead to decrease of risk of developing civilization diseases.

Keywords: osteoporosis, aromatase inhibitors, risk factors, diet

OBSAH

Úvod.....	1
1 Osteoporóza.....	3
1.1 Definice a epidemiologie osteoporózy.....	3
1.2 Klinický obraz osteoporózy	3
1.3 Etiopatogeneze osteoporózy.....	3
1.4 Anatomie a funkce kosti.....	5
1.4.1 Kortikální kost	6
1.4.2 Spongiozní (trámčitá) kost.....	6
1.5 Kostní buňky	6
1.5.1 Osteocyty	6
1.5.2 Osteoklasty.....	7
1.5.3 Osteoblasty.....	7
1.5.4 Buňky endostální vrstvy	7
1.6 Regulace kostní remodelace.....	7
1.6.1 Parathormon.....	9
1.6.2 Kalcitonin.....	9
1.6.3 Vitamín D	9
1.7 Vývoj kostní hmoty a skeletu v průběhu života.....	9
1.8 Rizikové faktory osteoporózy	10
1.9 Diagnostika osteoporózy	11
1.9.1 Stanovení kostního minerálu	11
1.9.2 Laboratorní vyšetření osteoporózy	12
1.10 Posouzení rizika zlomenin	13
1.11 Rozdělení osteoporózy	13
1.11.1 Primární osteoporóza	13
1.11.2 Sekundární osteoporóza.....	14
1.12 Prevence osteoporózy.....	14
1.13 Zdravotní komplikace zlomenin	16
1.14 Léčba osteoporózy	16
1.14.1 Dietní opatření	16
1.14.2 Farmakologická léčba	22

1.14.3	Pohybová aktivita	27
2	Stav kostní hmoty u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy	28
2.1	Definice a epidemiologie karcinomu prsu	28
2.2	Histopatologie nádoru	28
2.3	Rizikové faktory karcinomu prsu	29
2.3.1	Faktory životního stylu	30
2.3.2	Faktory osobní anamnézy	30
2.3.3	Gynekologické a hormonální faktory	30
2.3.4	Faktory genetické	31
2.4	Klinické projevy	32
2.5	Mamografické vyšetření	32
2.6	Screening karcinomu prsu	32
2.7	Staging	33
2.8	Možnosti léčby	33
2.8.1	Chirurgická léčba	33
2.8.2	Radioterapie	34
2.8.3	Systémová léčba	34
2.8.4	Chemoterapie	34
2.8.5	Biologická léčba	34
2.8.6	Hormonální léčba	34
2.8.7	Zdraví kostí u pacientek léčených inhibitory aromatázy	36
2.9	Dispenzarizace	37
3	Praktická část	38
3.1	Hypotézy a cíle výzkumu	38
3.1.1	Hypotézy	38
3.1.2	Cíle výzkumu	38
3.2	Metodika	39
3.2.1	Pacienti a studijní protokol	39
3.2.2	Sběr dat	39
3.2.3	Metodika hodnocení jídelníčků	39
3.2.4	Hodnocení rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin	43
3.2.5	Metodika zjišťování antropometrických údajů	43
3.2.6	Metodika zjišťování kostní denzitometrie a tělesného složení	43

3.2.7	Metodika zjišťování retrospektivních dat	44
3.2.8	Statistické zpracování dat	44
3.3	Výsledky	44
3.3.1	Popis zkoumaného souboru	44
3.3.2	Hypotéza 1	46
3.3.3	Hypotéza 2	55
3.3.4	Hypotéza 3	60
3.4	Diskuze.....	71
3.4.1	K hypotéze 1	71
3.4.2	K hypotéze 2	72
3.4.3	K hypotéze 3	73
3.4.4	Limitace výzkumu	74
	Závěr	75
	Seznam literatury	77
	Seznam zkratk	82
	Seznam obrázků.....	83
	Seznam tabulek.....	83
	Seznam grafů	85
	Příloha – Dotazník	87

Úvod

Jako téma své diplomové práce jsem si zvolila hodnocení nutričního stavu u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu. Název práce je: „Riziko osteoporózy u přeživších karcinom prsu: nutriční aspekty“.

Osteoporóza je chronické systémové metabolické onemocnění skeletu. Jeho vlivem dochází ke snížení mechanické odolnosti kostí, a tím se zvyšuje riziko zlomenin. Toto onemocnění postihuje převážně ženy po menopauze, protože u nich v tomto období výrazně fyziologicky klesá hladina estrogenů. Osteoporóza však není ojedinělá ani u mužů nad 70 let věku. Osteoporóza může být důsledkem i jiných onemocnění (malabsorpční syndromy, primární hyperparatyreóza, dlouhodobě neléčená hypertyreóza a další sekundární příčiny osteoporózy). Riziko vzniku osteoporózy závisí i na nutričním stavu, kde je důležitý převážně příjem vápníku, vitamínu D a bílkovin. Pohybová aktivita je také nezbytná podmínka pro zajištění obnovy kostní hmoty a její nedostatek významně přispívá k rozvoji osteoporózy a zlomenin. (1)

Některá závažná onemocnění vyžadují léčbu takovými farmaky, která působí na hormonální regulaci organismu, a podílí se tak na zvýšeném riziku vzniku osteoporózy. Takovým onemocněním je karcinom prsu. Toto nádorové onemocnění je nejčastější malignitou postihující české ženy. Jedná se o onemocnění, které často postihuje i ženy ve fertilním věku a jeho vyléčení záleží na časnosti zachytu. Proto v České republice existuje screeningový program pro časný zachyt tohoto onemocnění pomocí mamografického vyšetření. Léčba pak probíhá chirurgicky ablací prsní žlázy, popřípadě pomocí radioterapie a chemoterapie. U pacientek s nemetastazujícím karcinomem prsu a s pozitivními estrogenovými receptory se jako adjuvantní léčba užívají tzv. inhibitory aromatázy (AI). Ztráta kostní hmoty je ale významným vedlejším účinkem léčby AI. (8)

Aromatáza je enzym, který přeměňuje adrenální androgeny - androstendion na estron, hlavní formu estrogenu u postmenopauzálních žen. (45) U žen s ovariálním selháním představuje periferní konverze androgenů na estrogény hlavní, ne-li jediný zdroj estrogenů. Jelikož i zbytková tvorba estrogenu je důležitá pro udržení zdravé kostní hmoty u žen po menopauze, vede inhibice této dráhy k další ztrátě kostní hmoty. (43)

Cílem mé diplomové práce je zjistit, jaký je nutriční stav pacientek dlouhodobě léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující karcinom prsu. Stav skeletu (densita kostního minerálu) a tělesné složení bude hodnoceno pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). Dále bude hodnocen dotazník rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin. Informace o stavu nutriční budou čerpány z dotazníků a zapsaných jídelníčků. Bude zjišťován celkový energetický příjem, příjem jednotlivých živin a příjem vápníku v potravě.

Práce je rozdělena na dvě hlavní části, na teoretickou a praktickou. Teoretická část se bude věnovat osteoporóze jako takové: jejímu vzniku, diagnostice, rizikovým faktorům, léčbě, nutričním a režimovým opatřením. Dále bude posuzován stav kostní hmoty u žen po

nemetastazujícím karcinomu prsu léčených inhibitory aromatázy. Bude popsána epidemiologie karcinomu prsu, rizikové faktory jeho vzniku a možnosti léčby, které mohou souviset se stavem kostní hmoty pacientek.

Praktická část bude složena z kvalitativního a kvantitativního výzkumu. Budou zjišťovány stravovací návyky pacientek rozbořením jejich jídelníčků. Zajímat nás bude zejména příjem vápníku. Tyto záznamy nám pak poslouží k porovnání nutrice jednotlivých pacientek s výsledky z DXA měření. Zkoumány budou také sérové hladiny kalcidiolu. V retrospektivní studii budou u zařazených pacientek zhodnoceny změny BMD a tělesného složení při léčbě inhibitory aromatázy.

Pomocí výzkumu chceme získat informace o stravovacích návycích pacientek po léčbě karcinomu prsu. Chceme také zjistit, v jakém jsou riziku z hlediska osteoporózy a zda by se toto případné riziko dalo snížit změnami v jejich stravování. Praktickým výstupem výzkumu budou informace pro lékaře o kvalitě výživy u této rizikové skupiny pacientek. Zúčastněné pacientky budou mít možnost využít osobní konzultace s nutriční terapeutkou, nebo dostanou písemné zhodnocení jídelníčku, jehož součástí bude doporučení, jak zlepšit stravovací zvyklosti ve vztahu ke zdraví skeletu.

1 Osteoporóza

1.1 Definice a epidemiologie osteoporózy

Osteoporóza je progredující systémové metabolické onemocnění skeletu, charakterizované malým množstvím kostní hmoty a zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně. Důsledkem těchto změn je zvýšená lomivost kostí v predilekčních oblastech po nepřiměřeně malém úraze. Zvýšená lomivost kostí je způsobena sníženou mechanickou odolností kostí, neboť během osteoporózy se snižuje hustota a kvalita kosti. Osteoporóza postihuje postmenopauzální ženy a starší osoby obou pohlaví. Vzhledem k prodlužující se průměrné délce života stoupá počet pacientů s tímto onemocněním. Prevalence osteoporózy je přibližně 7-8 %. V ČR je tímto onemocněním postiženo nejméně 400 000 žen a 200 000 mužů. Osteoporózou trpí zejména starší lidé, ve věku nad 50 let jí trpí 33 % žen a 15 % mužů. Ve věku nad 70 let pak postihuje 47 % žen a 39 % mužů. (1,3,16,17)

1.2 Klinický obraz osteoporózy

Osteoporóza může probíhat dlouhodobě asymptomaticky. Ve většině případů není onemocnění na počátku doprovázeno bolestí či jiným varovným signálem. Na běžném RTG snímku se osteoporóza manifestuje až při ztrátě 30–50 % kostní hmoty. K manifestaci osteoporózy dochází často až vznikem typických nízkozátěžových zlomenin, vzniklých působením neadekvátně malé síly. Osteoporotické zlomeniny vznikají typicky na distálním předloktí, v tělech obratlů a na proximálním konci stehenní kosti. Kompresivní zlomeniny obratlových těl jsou důvodem vzniku kyfotických deformit, chronických bolestí zad a funkčního omezení. Bolest v oblasti hrudní a bederní páteře bývá difúzní a nepřesně lokalizovaná. Dále dochází k poklesu tělesné výšky o více jak 3 cm a snížení vzdálenosti žeber od pánve na méně než 2 cm, v bederní oblasti se tvoří příčné kožní řasy. Některé zlomeniny obratlových těl mohou být asymptomatické a diagnostikují se náhodně při rentgenovém vyšetření. (3,17,28,37)

1.3 Etiopatogeneze osteoporózy

Na otázku etiologie onemocnění odpovídají tři teorie, uznávané odbornou veřejností. Protein-matrixová teorie (Albright a Raifenstein, 1948) se zabývá vlivem určitých hormonů na udržování rovnováhy mezi novotvorbou a odbouráváním skeletu. Anabolické hormony (androgeny a estrogeny) působí proti odbourávání kostní matrix. U žen po menopauze klesá ochranné působení pohlavních hormonů – estrogenů, proto se u nich riziko osteoporózy výrazně zvyšuje. U starších mužů také dochází k poklesu hladin testosteronu, může u nich tedy vzniknout osteoporóza z jeho deficitu. Tento pokles je však pozvolný. Katabolické hormony (glukokortikoidy) naopak podporují odbourávání kostí. Fyziologické snížení produkce anabolických hormonů ve vyšším věku u obou pohlaví má za následek nerovnováhu

mezi těmito skupinami hormonů, a dochází tak k vystupňovanému odbourávání kostní hmoty. (1,3,25)

Další teorie se zabývá významem kostní hmoty vytvořené v mládí (Rose). Podle této teorie se u lidí trpících osteoporózou vytvořilo v mládí menší množství kostní hmoty. (1)

Biostatická teorie (Krokowski, 1981) se zabývá úbytkem svalové síly, která závisí na věku a souvisí s civilizačně podmíněnou menší zátěží. Vlivem těchto faktorů dochází k ochabování posturálních svalů, mění se držení těla, zvětšuje se hrudní kyfóza a bederní lordóza a dochází k většímu zatěžování obratlových těl, zejména v bederní oblasti. (1)

Ani jedna z těchto teorií však nevysvětluje všechny aspekty vzniku osteoporózy. Osteoporóza je tak v současné době považována za multifaktoriální onemocnění. Vlivem stárnutí dochází v kosti ke kumulaci drobných poškození. Tato poškození spouštějí mechanismus remodelace kosti. Zvětšuje se její odbourávání a současně se snižuje její elasticita způsobená poklesem syntézy kolagenu. Vlivem stáří je také snížena schopnost novotvorby kosti. Na rychlejším vzniku osteoporózy se může také podílet nedosažení maxima kostní hmoty v období růstu a dospívání. Hodnota maximálního vrcholu kostní hmoty je determinována převážně geneticky, ale na jejím dosažení se podílí další faktory, jako je strava, hormonální vlivy, pohybová aktivita a škodlivé vlivy prostředí (např. nikotinismus). Lidé bílé rasy jsou osteoporózou ohroženi více než jiná etnika. (1,3)

Patogeneze

Pevnost a integrita skeletu je závislá na procesu kostní remodelace. K remodelaci dochází v diskrétních úsecích, které se nazývají kostní remodelační jednotky. Celý remodelační cyklus trvá přibližně 4 měsíce. Osteoporóza vzniká při nerovnováze mezi kostní resorpcí a novotvorbou kostní hmoty ve prospěch resorpce. Za normálních okolností se jedná o fyziologické děje, které se vzájemně doplňují a jsou v rovnováze. Za hlavní příčinu osteoporózy se považuje pokles hladiny vápníku. Při nízkých hladinách vápníku dojde ke zvýšení produkce parathormonu, který způsobuje vyplavení vápníku z kostí, a hladina vápníku se tak vyrovná. Tento děj však probíhá na úkor množství a kvality kostní hmoty. (1,26)

Existuje 5 možností vzniku nerovnováhy: (1, p. 5)

1. Zvýšená novotvorba kosti při ještě více zvýšené kostní resorpci.
2. Zvýšená kostní resorpce při fyziologické novotvorbě kosti.
3. Snížená novotvorba kosti při fyziologické kostní resorpci.
4. Snížená novotvorba kosti při současně zvýšené kostní resorpci.
5. Silně snížená kostní novotvorba při jenom mírně snížené kostní resorpci.

1.4 Anatomie a funkce kosti

Lidská kostra se skládá z 220 kostí a představuje tak asi 15 % z celkové tělesné hmotnosti. Kost patří mezi pojivové tkáně. Jedná se o vysoce metabolicky aktivní orgán s bohatým cévním zásobením. Má nejen ochrannou a podpůrnou funkci (slouží jako opora pro svalový aparát a chrání vnitřní orgány), ale zajišťuje také homeostázu vápníku a fosforu, tvoří prostor pro kostní dřeň a krevtvorbu, podílí se na regulaci vnitřního prostředí (např. acidobazické rovnováhy) a má také endokrinní funkce (např. osteocyty produkují fibroblastový růstový faktor). (2,3,34)

Kost v průběhu růstu organismu je velice citlivá k pozitivním i negativním vnějším vlivům. Růst a vývoj kostí se z 90 % ukončuje v pubertě. V tomto období dochází k uzavírání růstových štěrbin. Během dospívání dochází k remodelaci kostí ve prospěch novotvorby a narůstá denzita kostního minerálu. Skelet se během celého vývoje adaptuje na zátěž tím, že dochází k změně orientace trámců v souvislosti se směrem působení mechanické zátěže. Proces budování tzv. vrcholové kostní hmoty trvá přibližně do 30. roku věku. Kost začíná fyziologicky ubývat po 40. roce věku a u žen výrazněji po menopauze. S přibývajícím věkem se snižuje obsah kolagenu v kostech, zároveň dochází ke ztrátám kostního minerálu a dochází ke ztrátě kostní denzity. Tyto procesy způsobují ztrátu elasticity a pevnosti kosti, a zvyšuje se tak riziko vzniku osteoporózy a zlomenin. (1,26,30)

Kost podléhá během celého života neustálé obměně – remodelaci, která zahrnuje kostní resorpci a novotvorbu kosti. Kostní remodelace slouží k náhradě starší kostní tkáně za novou. Dále se podílí na skeletární adaptaci na různou úroveň zátěže a reparaci poškozené kosti. Během tohoto procesu dochází k permanentní kontrolované resorpci kosti osteoklasty a k následné náhradě kosti pomocí osteoblastů. Za fyziologických okolností je proces kostní resorpce a novotvorby v rovnováze a běžný remodelační cyklus trvá 4-6 měsíců. Za jeden rok se remodeluje přibližně 10 % skeletu. Během remodelace také dochází k mobilizaci vápníku, který je nutný pro udržování homeostázy kalciumfosfátového metabolismu. (1,26,34)

Skelet v těle plní základní tři funkce. Tou první je mechanická funkce - slouží jako opora těla a umožňuje pohyb. Dále ochraňuje orgány před zevními vlivy. Dále skelet slouží jako největší zásobárna minerálů v těle. V kostech je uloženo 99 % vápníku, 85 % fosforu a 50 % hořčíku z celkových zásob v těle. Vápník je v kostech uložen ve formě hydroxyapatitu a u dospělého člověka se jeho množství pohybuje mezi 1-1,5 kg. V kostní matrix jsou uloženy bílkoviny, které tvoří 25 % z celkového složení kosti. Z 90 % se matrix skládá z kolagenu I. typu a zbylých 10 % tvoří glykoproteiny, osteokalcin, osteopontin, fibronectin a proteoglykany. (1,3)

Kost musí být odolná vůči zátěži, ale zároveň ohebná. Tyto vlastnosti závisí na celkovém objemu kosti, na podílu kortikální a spongiózní kosti, na stupni mineralizace kosti, na lamelárním uspořádání kostní tkáně a na uspořádání kolagenových vláken a nekolagenních bílkovin. Další důležitou vlastností kostí je elasticita, která je dána kolagenními strukturami. (1)

Lidská kostra se obecně rozděluje na dvě základní části: axilární skelet (lebka, hrudník, páteř a pánev) a periferní skelet (kosti končetin). (1)

Kosti rozdělujeme na dva základní typy - na kortikální a trabekulární. Mají odlišnou mikrostrukturu a makrostrukturu. Ve skeletu jsou zastoupeny v rozdílném poměru, kortikální kost je ve skeletu zastoupena v 80 % a trabekulární (trámčitá) v 20 %. Tyto dva typy kostí lze rozlišit na RTG snímcích, při CT a MR vyšetření nebo při biopsii kosti. Při denzitometrickém vyšetření tyto dva typy kostí nelze rozeznat. (1)

1.4.1 Kortikální kost

Kortikální kost tvoří zevní vrstvu dlouhých kostí. Je z 90 % kalcifikovaná, velice hustá a oproti trámčité kosti se obměňuje asi 10 krát pomaleji. Vnitřní vrstva těchto kostí obsahuje Haversovy systémy. To jsou zhruba 5 mm dlouhé útvary, které jsou podélně uspořádané. Kortikální kosti se skládají ze tří vrstev (obalů) s odlišnými anatomickými vlastnostmi, patří sem endostální, periostální a intraoseální obal. (1)

1.4.2 Spongiózní (trámčitá) kost

Spongiózní kost má větší povrch a vysokou úroveň kostního metabolismu (za rok se zhruba remodeluje 25 % kosti). Proto se úbytek kostní hmoty nejdříve manifestuje ve spongiózní kosti. (1)

1.5 Kostní buňky

Mezi kostní buňky patří osteocyty, osteoblasty, osteoklasty a buňky endostální vrstvy. Ty dohromady tvoří specifický buněčný systém, díky němuž se kostní tkáň reparuje a adaptuje. Mezi jednotlivými kostními buňkami probíhá signální komunikace. (1,34)

1.5.1 Osteocyty

Osteocyty jsou terminálně diferencované osteoblasty, které se staly součástí vlastní mineralizované kostní hmoty a představují asi 90 % všech kostních buněk dospělého skeletu. Osteocyty se v kosti vyskytují nejhojněji a obsahují receptory pro některé hormony včetně PTH a pohlavních hormonů. Osteocyty tvoří tzv. lakuny a jsou spojeny s dalšími osteocyty a s kostním povrchem kanálky (kanikuly). Díky lakunám mezi sebou osteocyty komunikují a dostávají tak signál o mechanickém zatížení kosti. Tento signál pak využijí osteoblasty, které se pak diferencují a vytváří osteoid. Osteocyty jsou regulátory kostní novotvorby a resorpce a fungují jako mechanosenzory kosti. Osteocyty produkují fibroblastový růstový faktor (FGF23) a jeho prostřednictvím regulují proces kostní mineralizace a udržují homeostázu fosforu. (1,34)

Osteocyty také detekují stárání kosti a jsou iniciátory kostní remodelace, regulují aktivitu osteoklastů a osteoblastů. Na množství osteocytů se přímo úměrně podílí objem spongiózní a kortikální kosti. Pokud tedy dojde ke snížení jejich množství, sníží se kvalita kosti kvůli snížené schopnosti reparovat mikropoškození. (1,34)

1.5.2 Osteoklasty

Osteoklasty jsou buňky odvozené z hematopoetických buněk monocytomakrofágové linie. Jsou to velké, nejčastěji 20 až 30 jaderné buňky, ale za některých okolností mohou mít jader ještě více. Jejich funkcí je resorpce staré a insuficientní kostní tkáně. V dospělé kosti tvoří asi 1 % populace kostních buněk, v rostoucí kosti jsou zastoupeny početněji. Osteoklasty se nachází na povrchu kosti a jejich zřasená membrána slouží k odbourávání kostního minerálu a matrix (osteoid). Tento proces probíhá v kyselém prostředí, které je pro rozpouštění minerálu nezbytné, za pomoci řady proteinů, včetně protonové ATPázové pumpy. Součástí osteoklastu je také kostní izoenzym kyselé fosfatázy. Dále pak osteoklast obsahuje řadu receptorů, např. pro kalcitonin, androgeny a estrogeny. Poté, co je minerál z kosti odbourán, dochází k hydrolýze osteoidu kyselými hydrolázami. Produkty této degradace jsou následně odstraněny pomocí fagocytózy a metabolizovány v cytoplazmě osteoklastů. Hormony a cytokiny řídící diferenciaci a aktivaci osteoklastu jsou: parathormon, estrogen, hormony štítné žlázy a růstové faktory. Aktivace osteoklastů je inhibována jejich estrogenním i androgenním receptorem. Funkcí osteoklastů je také udržování homeostázy kalcia tím, že zvyšují koncentraci vápníku v séru. (1,12,34)

1.5.3 Osteoblasty

Osteoblasty jsou kostní buňky odvozené z pluripotentní mezenchymální kmenové buňky. Obsahují kostní izoformy alkalické fosfatázy, receptory pro PTH a 1,25-dihydroxycholecalciferol. Jejich funkcí je syntéza specifických matrixových proteinů (kolagen I typu, osteokalcin, osteopontin). Po vytvoření bílkovinné matrix dojde k její mineralizaci. Když je mineralizace ukončena, je každý desátý osteoblast zakotven do kostní matrix a stává se z něj osteocyt. Tím, že se osteoblasty podílejí na novotvorbě kostní hmoty, snižují koncentraci vápníku v séru. (1,12,34)

1.5.4 Buňky endostální vrstvy

Tyto buňky zabírají 80–95 % vnitřní plochy kosti a jejich původ je pravděpodobně z neaktivních osteoklastů. Společně s osteocyty a jejich kanalikuly tvoří monitorovací systém a ochrannou vrstvu. Bylo zjištěno, že tyto buňky mohou ovlivňovat aktivaci osteoblastů, a podílet se tak na remodelačním cyklu. (1)

1.6 Regulace kostní remodelace

Regulace kostní remodelace je řízena systémem, který funguje na principu zpětné vazby, a reguluje tak homeostázu vápníku a udržuje kosti pevné. Základními faktory, které se podílejí na regulaci kostní remodelace jsou: parathormon, kalcitonin, vitamín D, vápník a zátěž skeletu. Remodelace kosti je komplexní proces koordinované činnosti osteoklastů, osteoblastů a osteocytů. Na jeho regulaci se podílí nejspíše pět mechanismů. (1,26,32)

1. Systémové hormony

Nejdůležitějšími hormony, které se podílí na této regulaci, jsou: kalcitonin, PTH, kalcitriol, hormony štítné žlázy, inzulin, kortizol, růstový hormon a pohlavní hormony.

- Estrogeny: mají silný antiresorpční efekt, pomáhají udržovat kostní integritu, ovlivňují převážně funkci osteoklastů (snižují jejich počet a aktivitu)
- Parathormon a kalcitriol: regulují kalcium-fosfátový metabolismus
- Androgeny: mají důležitou funkci při novotvorbě kosti, zrychlují růst trabekulární i kortikální kosti a zvětšují rozměry skeletu u mužů, zabraňují apoptóze osteoblastů a osteocytů, u žen se androgeny tvoří převážně v nadledvinách

Osteoblasty, osteoklasty a buňky kostní dřeně mají v sobě receptory pro androgeny a jejich aktivace i odpověď je stejná u obou pohlaví. Androgeny stimulují metabolismus kosti nejen přímo, ale i prostřednictvím svalů (zvyšují jeho objem a kontraktilitu). (1,35,41)

- Leptin: je produkován tukovými buňkami a informuje o energetických zásobách organismu, jeho vyšší hladiny se objevují u obézních

Leptin ovlivňuje hypotalamus, a tím se podílí i na regulaci hmotnosti člověka, zvýšené hladiny leptinu tlumí chuť k jídlu. Leptin působí na neurony v hypotalamu, a tím ovlivňuje energetickou bilanci a kostní objem. Leptin má zásadní význam pro nastartování puberty u dívek a pro vývoj kostí v tomto období. U člověka převládá osteoanabolický efekt tohoto hormonu. (1,35)

2. Cytokiny a signální faktory:

Kostní buňky jsou producenty několika skupin cytokinů např. IGF-1, růstový faktor II- β_2 -mikroglobulin, IL-1, IL-6, TGF- β (transformující růstový faktor), kostní morfogenetický protein, fibroblastové růstové faktory a destičkový růstový faktor. Během imobilizace hrají důležitou roli prostaglandiny, které zvyšují kostní resorpci. (1,35)

3. Vitamíny a minerály

Z vitamínů jsou nejdůležitější vitamíny D, K, C a B₆, které jsou nutné pro metabolismus kolagenu a mineralizaci osteoidu. Nejvýznamněji působí vitamín D, který zvyšuje mineralizaci kostí. (1,35)

4. Mechanická zátěž

Mechanická zátěž aktivuje remodelaci kostí a je důležitým faktorem, který se podílí na jejich pevnosti a kvalitě. Ke zvýšení kostního objemu a pevnosti kosti u dětí a adolescentů pomáhá právě cvičení. Ačkoliv je dospělý skelet na cvičení méně citlivý než dětský, dostatečná fyzická aktivita má význam v každém věku. (1,35)

5. Transkripční regulace a geny

Některé transkripční faktory jako např. transkripční faktor 2, osterix a pohlavně determinovaný lokus Y-box 9 řídí osteogenezi a diferenciaci osteoblastů. (1)

1.6.1 Parathormon

Parathormon (PTH) je peptidovým hormonem s hyperkalcemizujícím účinkem a jeho hlavním fyziologický význam spočívá v jeho vlivu na homeostázu kalcia. Příštítná tělíska regulují sérové kalcium a kostní metabolismus a sérové kalcium zase reguluje sekreci PTH. PTH reguluje hladinu kalcia při jeho nedostatku mobilizací kalcia z kostí pomocí osteoklastické resorpce. Vysoké koncentrace kalcia inhibují sekreci PTH. Nízké koncentrace kalcia naopak stimuluje sekreci PTH. Velmi rychlá odpověď na změny koncentrací kalcia je dána stimulací kalcium-senzitivního receptoru na povrchu příštítných tělísek. Pro působení PTH je nutná přítomnost vitamínu D. Kontinuální nadbytečná produkce PTH způsobuje zvýšení kostní resorpce. Naopak intermitentní podávání malých dávek PTH působí na kostní hmotu anabolicky. (32)

1.6.2 Kalcitonin

Kalcitonin je peptidový hormon štítné žlázy a produkují ho specializované C-buňky. Hlavní úlohou kalcitoninu je inhibice osteoklastů, které aktivují kostní resorpci. Kalcitonin tedy snižuje kostní resorpci a vyvolává tak hypokalcemii. (31)

1.6.3 Vitamín D

Vitamín D se řadí mezi vitamíny rozpustné v tucích a má řadu fyziologických funkcí, včetně funkce hormonální. Vznik jeho aktivní formy – kalcitriolu je dán působením PTH, aktuální koncentrací fosforu v plazmě a vlastní koncentrací. Kalcitriol působí pozitivně na vstřebávání vápníku přijatého potravou, neboť zvyšuje úroveň jeho absorpce až na 40 %. Při nedostatku kalcitriolu je sníženo vstřebávání vápníku do krevního řečiště na 10 – 15 %. Nízký příjem kalcia potravou způsobuje zvýšené uvolňování parathormonu, který podporuje tvorbu kalcitriolu. Stupeň absorpce kalcia se v tomto případě může zvýšit až na 50- 80 %. (33)

1.7 Vývoj kostní hmoty a skeletu v průběhu života

Děti předškolního věku bez rozdílu pohlaví mají objem kostní hmoty srovnatelný, ale už v sedmi letech mají chlapci asi o 4,5 % kostní hmoty více než dívky. V období růstu (dětství a dospívání) dochází k výraznému nárůstu objemu kostní hmoty. U chlapců je hlavním prediktorem vývoje kostí množství svalové hmoty, která je ovlivňována vzestupem hladin testosteronu. U dívek ovlivňuje vývoj kostní hmoty zejména hormonální vliv tukové tkáně, ale také množství svalové hmoty. Mezi 15. až 20. rokem činí celkové množství vápníku v těle více než 1000 g. Pro porovnání je v novorozeneckém období v těle 25 g vápníku. (1,35)

Kosti končetin rostou v dětství rychleji než páteř. Androgeny působí přímo na chondrocyty růstových destiček a podporují tak podélný růst kostí. V pubertě naopak dochází k většímu růstu páteře vlivem pohlavních hormonů. Z toho důvodu, že u chlapců začíná puberta o dva roky později než u dívek, mají mužské kosti o dva roky více času k prepubertálnímu vývoji než ženské kosti. To je také důvodem větší průměrné výšky mužů oproti ženám. U dívek v adolescentním věku je třeba dbát na udržení normálního menstruačního cyklu, který může být porušen u výkonnostně zaměřených sportovkyň. U obou pohlaví je pak zvýšené

riziko úbytku kostní hmoty u jedinců trpících mentální anorexií. K zrychlení mineralizace kostní hmoty dochází po ukončení růstu a po uzavěru kostních štěrbin, tedy po 20. roce života. Muži mají celkové množství kostní tkáně vyšší než ženy. Aby bylo množství kostní hmoty optimální, je v období růstu nezbytná fyzická aktivita a dostatečný příjem vápníku (alespoň 1000 mg/den). Růst kostní hmoty naopak zpomaluje nedostatek pohybu, nedostatečný příjem vápníku, chronické záněty a podávání některých farmak. Vlivem těchto negativních faktorů není dosaženo maxima kostí hmoty. (1,37,41)

O udržení normální kostní hmoty u žen rozhodují hladiny estrogenů. Během menopauzy dochází k ztrátě ovariálních funkcí, a to je důvodem výrazného poklesu hladin cirkulujících estrogenů. Poklesem hladin estrogenů je narušena kostní remodelace. Ztráta kostní hmoty je nejvýznamnější v prvních 5 letech po menopauze (úbytek činí 2-5 % za rok). Poté se metabolismus skeletu „aklimatizuje“ na prostředí s nízkým obsahem estrogenů a ztráta kostní hmoty se zpomalí (přibližně 0,5–1 % za rok). (41)

1.8 Rizikové faktory osteoporózy

K rizikovým faktorům osteoporózy patří nejen všeobecné a nutriční vlivy, ale i celá řada onemocnění a stavů, kterým by se v této souvislosti měla v anamnéze pacienta věnovat zvýšená pozornost. Rizikové faktory osteoporózy se dělí na neovlivnitelné a ovlivnitelné. K těm neovlivnitelným faktorům patří věk, ženské pohlaví, anamnéza zlomeniny proximálního femuru jednoho z rodičů a prodělaná osteoporotická zlomenina. K těm ovlivnitelným rizikovým faktorům patří zejména nízká hodnota BMI, snížení mobility, abusus nikotinu, nízké sérové hladiny kalcidiolu a hyponatrémie. Tyto a další rizikové faktory jsou dále vypsány: (1,19,28)

- Věk
- Podváža (BMI < 18,5) - anorexia nervosa, přísné redukční diety
- Extrémní výkyvy tělesné hmotnosti
- Omezená expozice slunečnímu záření
- Dietní chyby - nadměrný příjem slazených limonád a kofeinu, nadměrné solení
- Snížená pohybová aktivita – sedavý způsob zaměstnání, dlouhodobá imobilizace
- Asthma bronchiale, revmatoidní artritida, hematologické onemocnění
- Zlomeniny bez adekvátního traumatu po 45. roce života
- Extrémně nízká porodní hmotnost, nedonošenci s porodní vahou do 500 g
- Menopauza před 45. rokem života
- Oligomenorea, amenorea
- Nadměrná výška – nad 180 cm
- Primární hyperparathyreóza
- Dlouhodobě neléčená hyperthyreóza
- Nedostatečný příjem vápníku, nesnášenlivost mléka, mléčných výrobků
- Chronický abusus alkoholu
- Nikotinismus
- Hyperprolaktinémie
- Hypogonadismus

- Diabetes mellitus 1. a 2. typu
- Léčba kortikoidy trvající déle než 3 měsíce dávkou vyšší než ekvivalent 5 mg prednisonu
- Antiepileptická léčba
- Psychiatrická léčba – zejména SSRI léčiva a léky obsahující lithium
- Hyperkortisolismus a hypokortisolismus
- Mnohočetný myelon
- Systémová mastocytóza
- Systémová zánětlivá onemocnění
- Malabsorpční syndromy – Crohn, celiakální sprue, gastrektomie, resekce tenkého střeva
- Stavy po transplantacích orgánů s imunosupresivní a antirejekční léčbou (1,19,25)

1.9 Diagnostika osteoporózy

Osteoporóza je definovaná na základě stanovení denzity kostního minerálu pomocí rentgenové kostní denzitometrie (dvouenergieové rentgenové absorpciometrie), pokud jsou diferenciálně diagnosticky vyloučeny jiné příčiny úbytku kostní hmoty (jiné metabolické nebo nádorové osteopatie). Nedílnou součástí diagnostiky osteoporózy je anamnéza rizikových faktorů a fyzikální vyšetření zaměřené na muskuloskeletární aparát (např. orientační test stanovení svalové síly a koordinace a test stability). Z rodinné anamnézy jsou důležité informace o diagnostice osteoporózy nebo zlomenině proximálního femuru u rodiče a z osobní anamnézy pak prodělání nízkotraumatické zlomeniny, onemocnění ovlivňující negativně kostní hmotu, léčba glukokortikoidy a pokles tělesné výšky. (3,17,28)

1.9.1 Stanovení kostního minerálu

Pro diagnostiku poklesu kostní hmoty se v dnešní době standardně využívá měření kostní denzity (BMD – Bone Mineral Density) metodou dvouenergieové rentgenové absorpciometrie, neboli DXA (Dual Energy X-ray Absorpciometry). Přístroj na měření DXA využívá princip absorpce rentgenového záření při průniku kostí a nezatěžuje vyšetřovaného vysokými dávkami radiace. DXA měří obsah minerálu v příslušné oblasti a denzitu kostního minerálu v g/cm^2 . Toto vyšetření se provádí v oblasti bederní páteře L1-L4 a v oblasti proximálního femuru včetně jeho krčku. Vyšetřena může být i oblast distálního úseku předloktí. Vzhledem k nárůstu degenerativních změn na bederní páteři ve vyšším věku, může být měření BMD falešně negativní. Proto se ve věku nad 65 let upřednostňuje měření BMD v oblasti proximálního femuru. Většinou jsou měřena dvě místa, která se v případě pozitivního nálezu porovnávají s dalšími měřeními (v intervalu 1 až 2 let) a monitoruje se tím účinek nasazené léčby. Radiační zátěž DXA vyšetření je velmi nízká, asi 20 krát nižší než při běžném RTG vyšetření. (1,17,18,37)

Výsledky vyšetření se vyjadřují jako T-skóre, což je počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD mladých zdravých jedinců téhož pohlaví. U specifických skupin pacientů (u dětí, premenopauzálních žen a u mladších mužů) se může využívat Z-skóre. Z-skóre udává počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD stejně starých

jedinců téhož pohlaví). Platí obecné pravidlo, že čím nižší je kostní hmota, tím vyšší je riziko zlomenin. Při DXA měření se s každou jednotkou poklesu T-skóre přibližně zdvojnásobuje riziko zlomenin. Při hodnocení T-skóre jsou uplatňována kritéria WHO, která jsou uvedena v tabulce 1. (1,3,16,17,18)

Tabulka 1 Kritéria denzitometrického nálezu u postmenopauzální osteoporózy (17)

Denzitometrická diagnóza	T-skóre
Normální nález	$\geq -1,0$
Osteopenie	Rozmezí od - 1,0 do - 2,5
Osteoporóza	$\leq -2,5$
Těžká osteoporóza	$\leq -2,5$ + nízkozátěžová zlomenina

Denzitometrický nález v pásmu osteoporózy nevede automaticky ke stanovení klinické diagnózy osteoporózy, záleží vždy na kontextu s klinickým vyšetřením a na anamnéze pacienta. K poklesu kostní hmoty totiž mohou vést také metabolické osteopatie (např. primární hyperparatyreóza nebo osteomalacie) a některá nádorová onemocnění (např. mnohočetný myelom). U každého denzitometrického nálezu v pásmu osteoporózy by se měla vyloučit možná sekundární příčina vzniku osteoporózy a je indikováno diferenciálně diagnostické vyšetření etiologie poklesu kostní hmoty. V případech, kdy je podezření na deformitu obratle, se pro diagnostiku standardně využívá rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v předozadní a boční projekci. (17)

Mezi další zobrazovací metody, které se v osteologii využívají, patří klasické rentgenové vyšetření skeletu, CT, magnetická rezonance a scintigrafické vyšetření dle potřeby diferenciální diagnostiky. (3,18)

1.9.2 Laboratorní vyšetření osteoporózy

Laboratorní vyšetření je indikováno k odlišení jiných metabolických osteopatií od osteoporózy, k identifikaci příčin v případě sekundární osteoporózy a k posouzení stupně kostní remodelace. Z hlediska osteoporózy se nechávají rutinně laboratorně vyšetřovat tyto hodnoty: sérová hladina vápníku, fosforu, hořčíku, albuminu, celkové bílkoviny, ELFO bílkovin a glykemie. Dále pak ALT (alaninaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza), GMT (gamaglutamyltransferáza), ALP (alkalická fosfatáza), kostní izoforma sérové alkalické fosfatázy, urea a kreatinin. Dále se vyšetřují hladiny TSH, PTH a markery formace – osteokalcin, PINP a markery resorpce. U mužů se zjišťuje testosteron, event. SHBG, LH, PSA a u žen event. FSH. Moč se nechává vyšetřovat chemicky a zjišťují se odpady vápníku a fosforu moči za 24 hod. (1,17,18,28)

Speciálně se pak laboratorně vyšetřují 25(OH)D, 1,25(OH)D, dehydroepiandrosteron (DHEAS), kortizol a volný močový kortizol, protilátky proti endomyziu, antinukleární faktory a IGF-1. (1)

Nedostatek vitamínu D se v klinické praxi ověřuje stanovením 25(OH)D (kalcidiolu) v séru, které odráží zásobení organismu vitamínem D. Nedostatek vitamínu D mají osoby se sérovými koncentracemi kalcidiolu pod 30 nmol/l. Rozmezí koncentrace kalcidiolu mezi 30-74 nmol/l značí nedostatečné zásobení organismu vitamínem D. Důsledkem tohoto nedostatku může být vznik sekundární hyperparatyreózy, úbytek kostní denzity, vyšší riziko pádu a vzniku zlomenin. Hodnoty sérové koncentrace kalcidiolu nad 75 nmol/l jsou považovány za dostatečné. (11,28,48)

1.10 Posouzení rizika zlomenin

WHO vytvořila volně dostupný on-line dotazník FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), který umožňuje stanovit riziko zlomeniny proximálního femuru a dalších typicky osteoporotických zlomenin. FRAX je závislý na geografické oblasti (populační riziko) a věkovém rozmezí (od 40 do 90 let). Výpočet FRAX udává procentuální desetileté riziko vzniku osteoporotické zlomeniny. Je třeba brát ohled na individuální rizikové faktory (vysoké dávky kortikoidů, silné kuřáctví, velký příjem alkoholu). Údaj FRAX může nebo nemusí zahrnovat hodnoty BMD, proto je vhodný pro praktické lékaře, kteří mohou stanovit riziko zlomenin bez hodnoty BMD. Přestože FRAX nezohledňuje některé důležité údaje (např. rychlost úbytku kostní hmoty), slouží lékařům jako pomůcka pro identifikaci osob v riziku zlomenin, mohou se tak lépe rozhodovat a indikovat další potřebná vyšetření, např. denzitometrické vyšetření. (17,18,29)

1.11 Rozdělení osteoporózy

1.11.1 Primární osteoporóza

Do skupiny primární osteoporózy se řadí osteoporóza juvenilní, idiopatická a involuční. Do této skupiny se přiřazuje také tzv. postmenopauzální osteoporóza, která se objevuje přibližně u 33 % žen po přirozené menopauze a až u 50 % žen po menopauze navozené. Ta vzniká jako důsledek deficitu estrogenů a postihuje především spongiózní kost. U žen dochází zejména k frakturám bederních obratlů a distálního úseku předloktí (Collesova zlomenina). U mužů je ekvivalentem osteoporóza vzniklá z deficitu testosteronu. Senilní neboli involuční osteoporóza postihuje populaci starší 65 let (ženy přibližně dvakrát více než muže) a bývá v některých případech doprovázena deficitem vitamínu D a zvýšenou produkcí parathormonu. Typickou zlomeninou tohoto typu osteoporózy je fraktura krčku stehenní kosti. U pacientů se také mohou objevit bolesti zad, které bývají známkou kompresních zlomenin obratlů. Idiopatická juvenilní osteoporóza je vzácným typem osteoporózy, který se může objevit před pubertou a vymizí v dospělosti. (12,25,26,37)

1.11.2 Sekundární osteoporóza

Příčinou sekundární osteoporózy jsou nemoci, které mají negativní vliv na kost. Do této skupiny patří také léková osteoporóza, která je nejčastěji spojena s dlouhodobým podáváním glukokortikoidů. Glukokortikoidy způsobují pokles kostní novotvorby (suprese osteoblastů), inhibují střevní absorpci vápníku a stimulují jeho vylučování ledvinami. Dále glukokortikoidy zvyšují kostní resorpci a mohou být příčinou sekundární hyperparatyreózy. Zde jsou vypsány hlavní příčiny sekundární osteoporózy:

- Endokrinní - hyperkortisolismus, hypertyreóza, diabetes mellitus, hypogonadismus, primární hyperparatyreóza
- Proteino-kalorická malnutrice
- Gastrointestinální onemocnění – gastrektomie, malabsorpční syndromy (celiakie)
- Laktózová intolerance
- Jaterní onemocnění
- Chronické zánětlivé onemocnění střev
- Renální nedostatečnost
- Imobilizace
- Léky – dlouhodobá léčba kortikoidy, heparin, antikonvulziva, imunosupresiva, některá antipsychotika
- Abúzus alkoholu (3,12,19)

1.12 Prevence osteoporózy

Prevence osteoporózy by měla být komplexní a je nutné se jí zabývat již v průběhu vývoje skeletu (od dětství po období dospívání), kdy by zejména pediatrii měli dbát na adekvátní příjem vápníku a vitamínu D, aby došlo k dostatečné mineralizaci kostí. V období růstu je potřeba registrovat chronicky nemocné děti, děti s rizikovými stravovacími návyky a jedince s poruchami příjmu potravy. V tomto období (ale i v dospělosti a ve stáří) mohou vhodná režimová opatření ovlivnit množství a kvalitu kostní hmoty. Tato opatření souvisí s výživou a pohybovou aktivitou. (1,16,17)

Z hlediska vývoje kostní hmoty se nejzásadnější prevencí osteoporózy rozumí dosažení maximální možné vrcholové kostní hmoty. Každý jedinec si svou vrcholovou hmotu vytváří do 25. až 30. roku věku a z této zásoby čerpá do konce svého života. Na dosažení vrcholové kostní hmoty se podílí jak faktory genetické, tak stravování, pohyb, dostatek vitamínu D, nepřítomnost dalších chorob a rizikové medikace, adekvátní pohlavní vývoj atd. Zejména choroby trávicího traktu (např. celiakie) mohou způsobovat úbytek kostního minerálu. U pacientů léčených kortikosteroidy (v závislosti na dávce a trvání léčby) je nezbytné zhodnotit kostní denzitu a včas zavést preventivní opatření, zejména suplementaci kalcie a vitamínem D. V tabulce 2 jsou uvedeny cíle primárních preventivních programů. (1,16,17,26)

Tabulka 2 Primární cíle preventivních programů (1, p. 129)

Primární cíle preventivních programů
• Optimalizace vývoje kostry a dosažení maximální hodnoty kostní hmoty
• Předcházení ztrátě kostní hmoty spojené s věkem
• Omezení sekundárních příčin osteoporózy
• Udržení strukturální integrity kostry
• Minimalizování rizikových faktorů vedoucích ke zlomeninám (minimalizace rizika pádů)

Prevence má zajistit, aby nedocházelo k úbytku kostní hmoty. Toho se dosáhne primárně zajištěním přiměřené pohybové aktivity, dostatečného příjmu vápníku (podle aktuálních potřeb organismu), bílkovin a zásobením vitamíny (zejména D a C). Dále je nutné eliminovat toxické vlivy prostředí, jako je kouření, kontakt s těžkými kovy a nadměrný příjem fosfátů. V dospělém věku je pak důležité preventivně bránit nadměrným ztrátám kostní hmoty, které mohou být způsobeny nevhodným životním stylem, některými přidruženými nemocemi, podáváním rizikových léků a u žen fyziologickým poklesem estrogenů po menopauze. U adolescentních dívek způsobuje podávání kombinované hormonální antikoncepce (HAK) nižší nárůst BMD a BMC (bone mineral content) oproti kontrolní skupině bez HAK. Zvýšený výskyt rizika zlomenin během druhé dekády života však nebyl prokázán. (13,16,23)

U žen s delšími obdobími sekundární amenorey, předčasnou menopauzou a gynekologickými malignitami v mladším věku může mít individuálně zvážena hormonální terapie zásadní preventivní funkci. Rizikovou skupinou jsou ženy v peri- a postmenopauzálním období, kdy výrazně stoupá kostní obrát a dochází ke ztrátám kostní hmoty. Proto se v určitých případech kromě upraveného pohybového režimu, navýšení příjmu kalcia a vitamínu D také přistupuje k hormonální terapii. Podle centra WHO pro reprodukční zdraví má HAK význam u žen až v období peri- a postmenopauzy, kdy má protektivní účinek na zachování kostní hmoty v porovnání se skupinou pacientek bez HAK, kterým se BMD snižuje. Dřívější užívání HAK nemá vliv v tomto období vliv na BMD. Vliv HAK na kostní metabolismus v mladém věku je tedy zřejmě reverzibilní. Prevence pomocí dodávání hormonů nemůže být použita u žen s pozitivní rodinnou anamnézou tromboembolické choroby a u žen s rizikem onkologické malignity či po prodělaném onkologickém onemocnění. (13,16,24,26)

Ve vyšším věku by lidé měli dodržovat obecné zásady, které působí preventivně proti osteoporóze. Jedná se zejména o adekvátní příjem vápníku a vitamínu D. Nemělo by se zapomínat na hodnocení rizika pádu a toto riziko co nejvíce snižovat. Vyšší věk s sebou přináší řadu specifických změn ve složení těla. Snižuje se bazální metabolismus, který je příčinou nižší energetické potřeby, a tudíž i zvýšeného rizika vzniku obezity. Snižování pohybové aktivity také může přispívat k obezitě. Snižuje se i kostní metabolismus.

V souvislosti se sníženým příjmem bílkovin a ubývajícím svalovou hmotou klesá množství kolagenu v kosti a snižuje se její elasticita a rezistence. Dále se fyziologicky snižuje vstřebatelnost vápníku a klesá tvorba vitamínu D v organismu. Ve stáří se také zpomaluje střevní peristaltika, což vede k obstipaci. Terapeutické podávání umělých přípravků vápníku při léčbě osteoporózy může zažívací problémy ještě prohloubit. Změněna je i funkce ledvin a dochází u nich k poklesu až vymizení hydroxylace vitamínu D. (1,16, 18)

Preventivní opatření (zejména u starší populace) zahrnují také omezení rizika pádů. Hodnocení rizika pádů a zlomenin je nedílnou součástí osteologického vyšetření. Z tohoto hlediska je potřeba analyzovat anamnézu zlomenin, posturální stabilitu, mobilitu, fyzickou výkonnost, farmakoterapii, vyhodnotit zrakové schopnosti a neurologické deficity. Se zvýšeným rizikem pádu souvisí také sarkopenie, která se projevuje úbytkem svaloviny, poklesem svalové síly, výdrže a rychlosti. Pozornost by měla být věnována zejména lékům, které působí sedativně a které způsobují ortostatickou hypotenzi. Riziko pádu zvyšuje také polyfarmakoterapie. Součástí tohoto hodnocení je také analyzování domácího prostředí a odstranění překážek, které zvyšují riziko pádů. Cílem pohybové aktivity by mělo být udržení nebo dokonce zvýšení svalové síly, koordinace a rovnováhy. (3,16,18,26,28)

1.13 Zdravotní komplikace zlomenin

Důsledkem závažných zlomenin jsou hospitalizace a ztráta soběstačnosti. Zlomeniny výrazně snižují kvalitu života, způsobují dlouhodobé bolesti, mohou vést k invaliditě a ve svém důsledku zkracují i délku života. Prognosticky nejzávažnější je fraktura proximálního femuru, kdy do jednoho roku po fraktuře umírá až 20 % nemocných, 30 % zůstává invalidních a 40 % nedokáže samostatně chodit. Mortalitu zvyšují i klinické zlomeniny obratlových těl. Každá osteoporotická zlomenina zvyšuje v prvním roce po zlomenině 2-5 krát riziko vzniku další zlomeniny. Vedle akutní bolesti mohou vertebální zlomeniny vést k funkčnímu omezení, refluxním obtížím a způsobit snížení vitální kapacity plic. (3,17,18,28)

1.14 Léčba osteoporózy

Cílem léčby je udržení nebo zlepšení množství a kvality kostní hmoty (zvýšení BMD). Hlavním cílem léčby je pak snížení rizika zlomenin, zmírnění bolesti, snížení rizika pádů a zachování či zlepšení tělesné zdatnosti a zvýšení kvality života. Farmakologická léčba se rozděluje na antiresorpční a osteoanabolickou. Antiresorpční léky zpomalují úbytek kostní hmoty. Osteoanabolická léčba navozuje zvýšenou tvorbu nové zdravé kostní hmoty. Rozhodování o způsobu léčení se řídí podle etiologie a aktivity kostního procesu a zohledňuje informace o individuálním riziku zlomeniny během následujících 10 let (algoritmus FRAX). (3,13)

1.14.1 Dietní opatření

Dietní opatření by měla vycházet z doporučení WHO. Strava by měla být pestrá a bohatá na vápník a měla by se skládat z 15 % bílkovin (zejména z rybího a bílého masa a mléčných

výrobků), z 30-40 % tuku (upřednostňování zdrojů s nenasycenými mastnými kyselinami) a z 45–55 % sacharidů (s převahou polysacharidů). (3,19)

Správná výživa plní z hlediska osteoporózy dvě funkce. Tou první je prevence osteoporózy a tou druhou je doplňková funkce při farmakologické léčbě. Nejdůležitější roli hraje výživa u rostoucích a dospívajících dětí, protože ovlivňuje vývoj maxima kostní hmoty, kterého se dosahuje ve věku 25 let. V dospělosti se pak správná výživa podílí na udržování kostní hmoty. Aby byly kosti optimálně živeny, je potřeba přijímat zejména dostatek vápníku, vitamínu D a bílkovin. Množství přijímaných bílkovin by se mělo z hlediska léčby i prevence osteoporózy pohybovat mezi 1-1,5 g bílkovin na kg hmotnosti za den. V oblasti tuků je kladen důraz zejména na omega-3 mastné kyseliny, které mají pozitivní vliv na kost. Omega-3 mastné kyseliny mají protizánětlivý účinek, snižují kostní resorpci, usnadňují resorpci vápníku ve střevě a zvyšují jeho ukládání do kostí. Omega-3 mastné kyseliny se nachází zejména v rybím tuku a některých rostlinných olejích (např. v olivovém a řepkovém). Kromě vitamínu D má na kosti vliv také vitamín K, resp. vitamín K1 neboli fylochinon. Ten se podílí na tvorbě osteokalcinu, indukci osteoblastů a inhibici osteoklastů. Vitamín K1 je obsažen např. v listové zelenině, olivovém oleji, sýrech, játrech, sojových bobech a brokolici. (11,17,18,19)

- **Vápník**

Vápník je nejhojněji zastoupený kationt v lidském organismu (tvoří asi 1,5 % celkové tělesné hmotnosti). V kostech je uloženo 99 % z celkových zásob vápníku a ten je nezbytný pro růst a vývoj kostí. Zbylé procento vápníku se nachází v séru a podílí se na řadě fyziologických funkcí. Vápník hraje nenahraditelnou roli v neuromuskulárním přenosu a v kaskádě krevní srážlivosti a reguluje sekreci hormonů. Homeostáza vápníku je závislá na jeho vstřebávání z gastrointestinálního traktu, na renální clearance a na (de)mineralizaci kostí. Jeho sérové hladiny (2,5 mmol/l) jsou regulovány parathormonem, kalcitoninem a kalcitriolem. (3,11, 12)

Denní přísun vápníku zdravého dospělého člověka by měl být 800-1000 mg. Zvýšit příjem vápníku je nutné v období puberty, v těhotenství a při kojení. U nemocných s osteoporózou se zvyšuje denní potřeby vápníku na 1000-1200 mg. Doporučené hodnoty denního příjmu vápníku jsou uvedeny v tabulce 3. Příjem vápníku je vhodné rozložit během dne alespoň do dvou dávek, kdy by jednotlivá porce elementárního vápníku neměla překročit 500 mg (kvůli saturaci aktivního transportu vápníku střevem). Příjem jednorázových dávek vyšších než 1000 mg zvyšuje nadměrně kalcemii a může potenciálně způsobovat nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě. Je vhodné přijímat porci vápníku večer před ulehnutím. Sníží se tím noční osteoresorpce, která vrcholí mezi 3. a 7. hodinou ránní. Zdrojem vápníku jsou především mléčné výrobky (tvrdé i měkké sýry, tvaroh, jogurty, mléko, kefír...) Z nemléčných výrobků je zdrojem vápníku např.: mák, mandle, sardinky v oleji, květák, brokolice, mořské plody a sezamová semínka. Pokud není možné přijímat potřebné množství vápníku v potravě, jsou v lékárnách volně dostupné preparáty s dostatečným množstvím vápníku. (3,11,13,16,17,18,47)

Dostupnost vápníku z potravin se velice liší, z mléčných produktů je asi 32 %. U konkrétních rostlinných potravin se dostupnost vápníku také liší. Například u kapusty či čínské zelí se

udává až 56%, u květáku či špenátu pouze 6-7%. Proto je většinou pro vstřebání dostatečné dávky vápníku potřeba zkonzumovat velké množství zeleniny. (3,19)

Tabulka 3 Doporučený příjem vápníku u dospělých osob (11, p. 234)

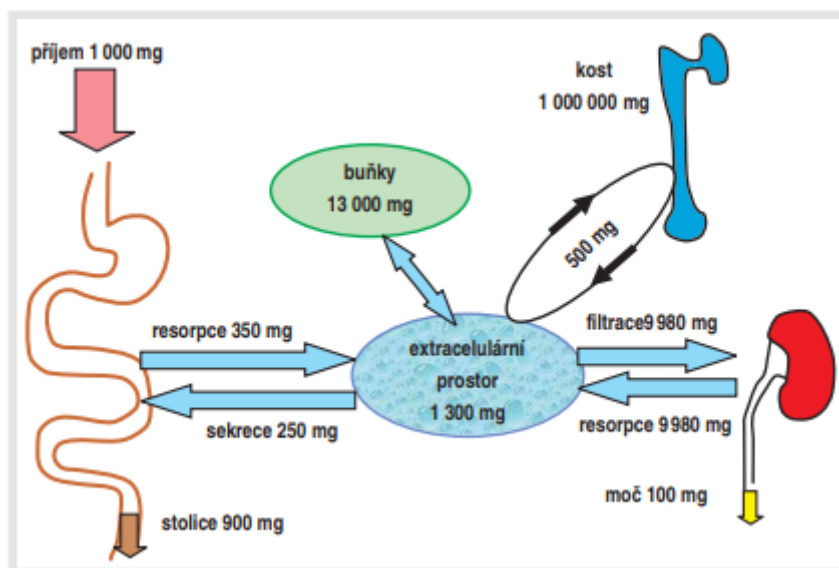
Vápník		
Věk/stav	Průměrné požadavky (mg/den)	Doporučený příjem (mg/den)
19-39 let	800	1000
31-50 let	800	1000
51-70 let muži	800	1000
51-70 let ženy	800	1200
Nad 70 let	1000	1200
19-50 let těhotenství, laktace	800	1000

Stavy po resekcích žaludku a tenkého střeva a zánětlivá onemocnění (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida) snižují dostupnost vápníku. Velmi špatná absorpce vápníku na lačno je u lidí se sníženou produkcí žaludeční šťávy. U těchto osob je dobré užívat vápník společně s potravou. Vápník se také hůře vstřebává v přítomnosti kyseliny šťavelové, která se ve větším množství nachází např. ve špenátu, fazolích a rebarboře. Horší vstřebávání vápníku způsobuje přítomnost kyseliny fytové v potravě (celozrnné produkty), nadměrné množství vlákniny, solí hořčíku, sodíku, draslíku, tuků a fosfátů. Vysoký příjem fosfátů (např. v nápojích typu coca-cola, v tavených sýrech) způsobuje snížené vstřebávání vápníku ve střevě. Fosfáty ve velkém množství také způsobují acidifikaci v ledvinách, která vede k větším ztrátám vápníku a jeho většímu odbourávání z kostí. Negativně na resorpci vápníku střevem působí i příjem alkoholu. Pozitivně na vstřebatelnost vápníku působí dostatek kyseliny chlorovodíkové (HCl) v žaludku, dostatečná hladina vitamínu D v těle, přítomnost laktózy v potravě a správný poměr Ca/P ve stravě. (3, 11, 12,19,46,47)

Vápník je přijímán perorálně a jeho absorpce je za fyziologických podmínek u dětí 75 %, v dospělosti mezi 25-40 % a dále klesá s věkem. V duodenu a jejunu probíhá převážně aktivní transport, pasivní transport pak probíhá v nižších oddílech tenkého střeva (v ileu) a v tlustém střevě. Resorpce vápníku probíhá souběžně s jeho sekrecí a jejich rozdíl se na úrovni střeva pohybuje okolo 100 mg. Pokud je vápníku ze stravy přijímáno málo nebo je porušeno jeho vstřebávání, dochází ke stimulaci příštítných tělísek. Příštítná tělíska zvýší sekreci parathormonu, ten zvýší kostní remodelaci, zejména resorpci kostí, a uvolní tím vápník do oběhu. Kostí se tak stávají méně odolné vůči mechanickým podnětům. Obrázek 1 zobrazuje

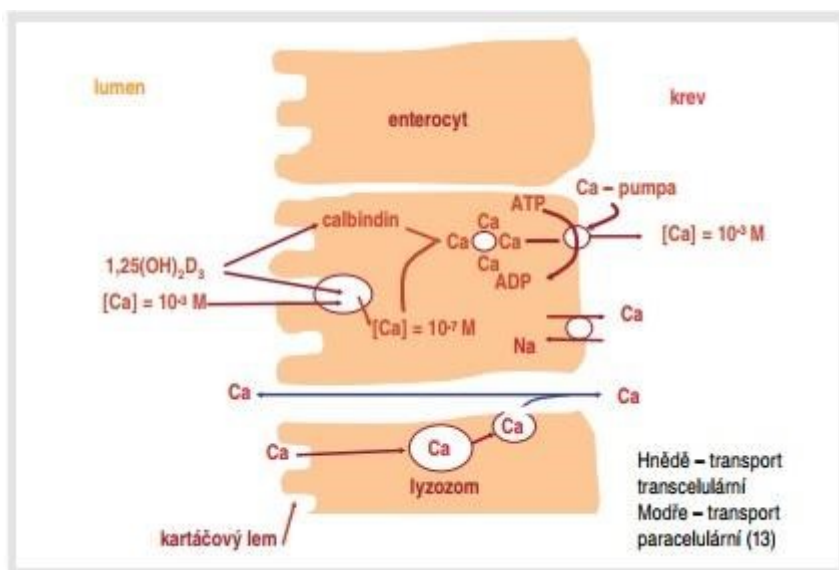
schematicky fyziologické poměry resorpce, exkrece vápníku a jejich rozdělení do jednotlivých kompartmentů v lidském těle. (11,12,19,46)

Obrázek 1 Metabolismus vápníku (12)



Ve střevě dochází k resorpci vápníku dvěma způsoby. Transcelulární způsob využívá specifickou transportní bílkovinu calbindin a vápník transportuje aktivně proti koncentračnímu spádu za přítomnosti energie. Druhý způsob je tzv. paracelulární, kdy je vápník transportován ze střevního lumen pasivně. K pasivnímu vstřebávání dochází po celé délce tenkého střeva, když je příjem vápníku adekvátně vysoký. Obrázek 2 znázorňuje schematicky resorpci vápníku ve střevě. (12,46)

Obrázek 2 Resorpce vápníku ve střevě (12)



Faktory ovlivňující střevní resorpci vápníku

○ Životní styl

Alkohol i kouření jsou ovlivnitelné faktory, které významně snižují resorpci vápníku. Vysoký příjem kofeinu snižuje absorpci vápníku ve střevě, má zároveň diuretické účinky zvyšující tvorbu moči, a tím podporuje vylučování vápníku a hořčíku. Mezi faktory životního stylu řadíme také fyzickou aktivitu. Velmi těžká fyzická práce snižuje resorpci vápníku. (1,12,47)

○ Věk a genetika

Z fyziologického hlediska může ovlivňovat střevní resorpci vápníku genetika a věk. V období rychlého růstu (kojenecký věk a dospívání), ale i v období těhotenství a laktace je střevní resorpce výrazně zvýšena. U dětí v období růstu se popisuje až 75% resorpce. Naopak se zvyšujícím věkem je schopnost střevní resorpce vápníku snížena. (1,12)

○ pH

pH prostředí, ve kterém se střevní resorpce uskutečňuje, výrazně ovlivňuje tento děj. Resorpce vápníku je zvýšena v alkalickém prostředí. (12)

○ Autonomní nervový systém

Parasympatikus způsobuje zvýšenou sekreci trávicích šťáv v žaludku i střevě, a tím se zvyšuje i střevní resorpce. (12)

○ Sůl

Doporučuje se snížit příjem sodíku na 2400 mg/den, neboť každých 500 mg sodíku navíc způsobuje zvýšené vyplavování vápníku z kosti. Důvodem je soutěž sodíku s vápníkem při reabsorpci v ledvinových tubulech. (1)

○ Sacharidy

Sacharidy (zejména pak laktóza, glukóza a manitol) zvyšují resorpci vápníku, přičemž přesný mechanismus není zcela objasněn. (12)

○ Aminokyseliny a proteiny

Pokud jsou proteiny přijímány v doporučeném množství 0,8-1g/kg hmotnosti, není znám vliv na změnu střevní resorpce vápníku. U starších žen bylo prokázáno, že dieta s vysokým příjmem živočišných bílkovin a sníženým příjmem rostlinných bílkovin ovlivňuje negativně vstřebávání vápníku. Nízký, stejně tak ani vysoký příjem bílkovin není pro zdraví skeletu prospěšný. (1,12,47)

○ Lipidy

Lipidy (zejména nasycené mastné kyseliny) snižují resorpci vápníku, protože vytváří nerozpustná mýdla. Ale například nasycené mastné kyseliny s krátkým uhlíkatým řetězcem resorpci vápníku pomocí facilitované resorpce zvyšují. Mezi tyto kyseliny patří např. kyselina octová, propionová a máselná a jejich vznik se uskutečňuje v tlustém střevě fermentací vlákniny. (12,47)

○ Vlákna

Záleží na množství přijaté vlákniny, ale obecně vláknina střevní absorpci vápníku snižuje. (12,46)

- **Estrogeny**

Estrogeny působí pozitivně na vstřebávání vápníku ve střevě a ovlivňují jeho exkreci ledvinami. Pokud dojde k jejich poklesu u žen ve fertilním věku, doporučuje se je podávat společně s vitamínem D k potlačení premenstruálního syndromu. (12,37)

- **Glukokortikoidy**

Glukokortikoidy snižují střevní absorpci vápníku. (1,12)

- **Růstový hormon**

Růstový hormon způsobuje vyšší vstřebávání vápníku ve střevě, protože současně stimuluje tvorbu kalcitriolu. (12)

- **Inzulin**

Nedostatek inzulinu ovlivňuje zvýšení kostní resorpce a snížení produkce kolagenu. (1)

- **Hormony štítné žlázy**

Zvýšená produkce hormonů štítné žlázy (hyperthyreóza) způsobuje snížení resorpce vápníku (12)

- **Hořčík**

Resorpci vápníku střevem ovlivňuje hořčík, až pokud je ho přijímáno v několikanásobných doporučených denních dávkách. Hořčík je jedním z nejúčinnějších a přitom fyziologických vápníkových antagonistů. (12)

- **Fosfor**

Pokud se fosforu nepřijímá zvýšené množství (více jak dvojnásobek doporučené denní dávky vápníku), vytváří s vápníkem kalciumfosfát, který je dobře vstřebatelný střevní sliznicí. Vyšší příjem fosforu výrazně sníží střevní resorpci vápníku. Fosfor snižuje vylučování vápníku močí a svým přímým působením inhibuje syntézu kalcitriolu. Mezi výrobky obsahující velká množství fosfátů patří nápoje typu koly, masné výrobky a potraviny z rychlých občerstvení. (1,12,47)

- **Diuretika**

Diuretika jsou farmaka, která výrazně ovlivňují metabolismus vápníku. Thiazidová diuretika zvyšují zpětnou resorpci vápníku v ledvinách, naopak furosemid způsobuje zvýšení exkrece vápníku ledvinami. (12)

- **Blokátory kalciových kanálů**

Vstup vápníku do buňky probíhá prostřednictvím specifických kanálů, které spolurozhodují například o míře kontraktility myokardu, pokud dojde k jejich zablokování. Skupina léčiv využívající tyto vlastnosti se ve farmakologii označují jako blokátory kalciového kanálu. Do této skupiny patří léčiva s různorodým účinkem na vstřebávání vápníku ve střevě. (12)

- **Vitamín D**

Vitamín D je jedním z lipofilních vitamínů a lidský organismus ho potřebuje pro udržení homeostázy vápníku, fosfátů a regulaci kostního metabolismu a hraje tak významnou roli při prevenci i léčbě osteoporózy. Vitamín D podporuje resorpci vápníku ze střeva a udržuje tak adekvátní hladinu sérového vápníku a fosforu. Udržení homeostázy vápníku a fosforu je důležitou podmínkou pro růst kosti a mineralizaci kostní hmoty. Vitamín D se podílí i na regulaci aktivity osteoklastů a osteoblastů. (11,15,19,46)

Vitamín D se vyskytuje ve dvou základních formách jako vitamín D₂ (ergokalciferol), který se nachází v rostlinách, a jako vitamín D₃ (cholecalciferol), který je tvořen z cholesterolových prekurzorů vlivem UVB záření v kůži. Obě tyto formy jsou biologicky inertní a tělo je musí aktivovat. Hlavním zdrojem vitamínu D (80 – 90 %) je ultrafialová složka slunečního záření. UVB záření zahajuje syntézu vitamínu D v lidské kůži. V játrech je vitamín D hydroxylací na 25. uhlíku přeměněn na kalcidiol (25-hydroxyvitamin D₃). Kalcidiol je zásobní formou vitamínu D a je také přímým prekurzorem nejaktivnějšího metabolitu vitamínu D₃ kalcitriolu. Kalcitriol neboli 1,25-dihydroxyvitamin D₃ vzniká hydroxylací v ledvinách. V cílových tkáních se kalcitriol váže na receptory pro vitamín D. (3,11,15,17,19)

Zejména u starších lidí je nedostatek vitamínu D velmi častý. Nízké koncentrace kalcidiolu společně s nedostatkem vápníku jsou příčinou sekundární hyperparatyreózy, a přispívají tak rozvoji osteoporózy. S nedostatkem vitamínu D se v našich zeměpisných šířkách nepotýkají pouze senioři, ale i mladí dospělí. Důvodem je jeho nedostatečná syntéza v kůži (nízká expozice slunečnímu záření a užívání ochranných krémů s UV filtrem jako prevence vzniku stále častěji se vyskytujícího zhoubného melanomu). Nedostatek vitamínu D se objevuje také u obézních osob, osob s osteoporózou, pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy, dlouhodobě hospitalizovaných osob, pacientů s malabsorpcí a u osob s poruchou funkce jater a ledvin. Vitamín D se nachází i v určitých potravinách, např. rybách (losos, sledř, pstruh, sardinky, tuňák), sýrech, vejcích a játrech. Z běžné stravy ale přijímáme maximálně 100 IU vitamínu D denně, což nestačí kompenzovat jeho nedostatek. (11,16,19,47)

Vitamín D je také důležitý pro udržování svalové síly, neboť působí na receptory svalových buněk. Pokud je koncentrace kalcidiolu nižší než 30 nmol/l, klesá významně svalová síla, snižuje se mobilita a zvyšuje se tak riziko pádů a vzniku zlomenin. Úbytek funkce a množství svalové hmoty se nazývá sarkopenie. U starších osob se proto preventivně podává vitamín D. Účinky kalcitriolu jsou dále imunomodulační, kardiovaskulární a protinádorové (potlačuje růst a mitózu nádorových buněk). Byla prokázána spojitost mezi nedostatkem vitamínu D a vyšší incidencí karcinomu prsu a prostaty a kolorektálního karcinomu. (3,11,15,16,17)

1.14.2 Farmakologická léčba

Cílem farmakoterapie osteoporózy je snížit riziko zlomenin a zlepšit kvalitu života pacientů se zlomeninami. Před zahájením farmakologické léčby je nutné posoudit přínos, bezpečnost (rizika) a možnost dlouhodobého podávání daného léku. Spektrum lékových přípravků se obecně dělí na léky s antiresorpčním (antikatabolickým) a osteoanabolickým účinkem. (11,12,13,17).

Antiresorpční léčba

Antiresorpční neboli antikatabolická léčba způsobuje útlum kostní resorpce tím, že se sníží počet remodelačních jednotek a jejich aktivita. Čím více daný lék tlumí osteoresorpci, tím více se zvyšuje BMD. Zvýšení BMD je při této léčbě úměrné stupni útlumu kostní remodelace, nikoliv však poklesu rizika zlomenin. V důsledku vazby mezi osteoklasty a

osteoblasty je utlumena i kostní novotvorba. Léčiva s antiresorpčním účinkem se doporučuje podávat alespoň dva roky. (3,13,28)

• Vápník

Pro suplementaci vápníkem je doporučena především vyvážená strava s dostatkem mléčných výrobků. Denní příjem vápníku se liší podle věku, pohlaví a zdravotního stavu. Dále potřebu vápníku ovlivňuje metabolická aktivita skeletu, účinnost střevní absorpce, funkce ledvin a metabolismus vitamínu D. Střevní absorpce vápníku je snížena s rostoucím věkem, při deficitu pohlavních hormonů a vitamínu D, při hyperkortikolismu, střevních zánětech, při změnách sliznice vlivem tumoru. V tabulce 3 je znázorněn doporučený denní příjem. (11)

Člověk přijímá přibližně 0,5 g vápníku denně, pokud nepřijímá mléko a mléčné výrobky v potravě. Další 0,5 g vápníku je pak vhodné doplnit právě mléčnými výrobky. Stačí např. 0,5 litru mléka, 65 g tvrdého tvarohu či sýru eidamu nebo 250 ml bílého jogurtu. K medikamentóznímu dodávání vápníku se přistupuje u lidí, které nemohou nebo nechťejí přijímat mléčné výrobky v dostatečném množství a pokud je potřeba, tak u pacientů s osteoporózou. Vápník je v léčivých přípravcích nejčastěji obsažen ve formě karbonátu. Pokud je zvýšeno pH žaludku (achlorhydrie, léčba inhibitory protonové pumpy nebo H₂-antihistaminiky) je výhodnější přijímat vápník ve formě citrátu, laktátu nebo glatamátu. V této formě není vstřebávání vápníku závislé na kyselém prostředí. Účinnost vstřebávání se zvýší, když se podávání vápníku rozloží na více denních dávek, zejména pak večer. K poměrně častým nežádoucím účinkům při dlouhodobé léčbě vápníkem patří obstipace, meteorismus a dyspepsie. (3,13)

• Vitamín D

Vitamín D se užívá ke zvýšení střevní absorpce vápníku. Dále působí přímo na kostní buňky, upravuje myopatii navozenou hypovitaminózou D, a snižuje tak riziko vzniku zlomenin. Suplementace vitamínem D je nutná u pacientů s osteoporózou a u pacientů léčených glukokortikoidy. Zásobení organismu vitamínem D se ověřuje měřením sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D. Pokud u dospělých nelze zajistit pravidelné denní podávání vitamínu D, může se podat injekčně jednou až dvakrát ročně v dávce 300 000 IU vitamínu D. Cílem suplementace je dosažení hodnot 25-hydroxyvitamínu D v krvi nad 75 nmol/l, ale už hodnoty nad 60 nmol/l zvyšují svalovou sílu a snižuje se tak riziko pádů. Dostatečné zásobení vitamínem D je nezbytnou podmínkou pro úspěšnou farmakologickou léčbu osteoporózy a pro prevenci pádů. V tabulce 4 jsou popsány doporučené denní dávky vitamínu D u dospělých osob. (13,15,17)

Tabulka 4 Doporučený příjem vitamínu D u dospělých (11)

Vitamín D			
Věk/stav	Průměrné požadavky (IU/den)	Doporučený příjem (IU/den)	Horní limit (IU/den)
19-39 let	400	600	4000
31-50 let	400	600	4000
51-70 let muži	400	600	4000
51-70 let ženy	400	600	4000
Nad 70 let	400	800	4000
19-50 let těhotenství, laktace	400	600	4000

V ČR je dostupný vitamín D ve dvou variantách: vitamín D2 (ergokalciferol – injekční podání) a vitamín D3 (cholecalciferol- perorální podání) a jejich vydávání je v lékárnách vázáno na lékařský předpis. Vitamín D3 (preparát Vigantol) má delší poločas, proto se preferuje suplementovat právě cholecalciferolem. Jelikož se jedná o vitamín rozpustný v tucích, doporučuje se podávat ho společně s potravinami, které obsahují tuk. Tím je zajištěno maximální střevní vstřebávání. Vypočtenou zahajovací dávku potřebného vitamínu D suplementujeme např. Vigantolem v dávce 50 kapek 1x týdně. Jedna kapka Vigantolu představuje 500 IU vitamínu D. K nežádoucím příznakům suplementace vitamínem D patří hyperkalcemie a hyperkalciurie a jejich klinické projevy. (11,13,15,16,17)

- **Kalcitriol a alfakalcidiol**

Jsou aktivními metabolity vitamínu D a jako lék se využívají u nemocných se sníženou tvorbou kalcitriolu při poruše funkcí ledvin nebo s rezistencí vůči vitamínu D. Jejich účinek je takový, že potlačují kostní resorpci zvýšením absorpce Ca, snížením produkce parathormonu, snížením počtu prekurzorů osteoklastů a stimulací kostní novotvorby. Aktivní metabolity vitamínu D také příznivě ovlivňují svalovou sílu, a snižují tak riziko pádů. Využívají se zejména u starších pacientů s renální nedostatečností a se sarkopenií. Alfakalcidiol způsobuje lehký a trvalý nárůst hladiny kalcitriolu. Podávání kalcitriolu způsobuje rovnou zvýšení jeho plazmatické koncentrace. Kromě osteoporózy se metabolity vitamínu D indikují při léčbě renální osteodysmorfie, hypoparatyreózy, rachitidy a osteomalacie. (3,13,18)

- **Hormonální terapie (HT) - Estrogeny**

HT brání úbytku kostní hmoty a změnám její kvality, které jsou indukovány po menopauze. Estrogeny snižují aktivitu osteoklastů. O 30 % se snižuje riziko vertebrálních i

nevertebrálních zlomenin (např. proximálního femuru), bez ohledu na počáteční hodnotu denzity kostního minerálu (BMD). Dávka estrogenů by měla být co nejnižší a určuje se individuálně podle klinického stavu pacientky. HT je po menopauze zajišťována přípravky 17-β estradiolu nebo estradiolvalerátu. U žen ve fertilním věku po předčasné menopauze je metodou první volby HT estrogeny v nízkých dávkách nebo tibolon. V prvních letech po menopauze je HT indikována gynekologem také u žen s osteopenií a dokumentovaným úbytkem kostní hmoty > 3 % za rok. Po vysazení HT opět narůstá kostní resorpce a dochází k úbytku kostní hmoty ve stejném tempu, jako tomu byl před zahájením léčby. (13,17,18,37)

Kontraindikací estrogenové substituce je neléčený karcinom prsu a endometria, akutně probíhající flebotrombóza nebo zánět jater a nediagnostikované gynekologické krvácení. Pokud se u ženy diagnostikuje osteoporóza déle jak 5-8 let po menopauze, není HT doporučena jako léčba první volby. Po HT mají pacientky větší riziko kardiálních komplikací, iktů, plicních embolií a invazivních karcinomů prsu oproti pacientkám bez HT. Z tohoto důvodu by měla být HT mezioborově dlouhodobě monitorována (včetně mamografického vyšetření). Uvedená rizika HT jsou velice závislá na typu a dávce hormonálního přípravku. (13)

- **Tibolon**

Tibolon je syntetický steroidní hormon působící neselektivně jako agonista steroidních hormonálních receptorů. Jeho účinek je estrogení, gestagení i androgení. U postmenopauzálních žen zvyšuje kostní denzitu v oblasti bederní páteře a krčku femuru. Redukuje tak absolutní riziko vzniku vertebrálních i nevertebrálních zlomenin, nádoru prsu a nádoru tlustého střeva. Nežádoucím účinkem užívání tibolonu je zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod, není proto doporučován pro léčbu osteoporózy starších postmenopauzálních žen. (17,28)

- **Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)**

Do této skupiny patří léky raloxifen a bazedoxifen. Jedná se o syntetické nehormonální látky, které působí jako agonisté podobným fyziologickým mechanismem na estrogení receptory na osteoblastech a osteocytech jako estradiol (agonisté estradiolu). V prsu působí jako antagonisté estradiolu a v endometriu působí neutrálně. Tyto léky se předepisují pro prevenci a léčbu osteoporózy u žen po menopauze (zejména do 70 let věku). U žen s prokázanou osteoporózou snižují SERM riziko zlomeniny obratlů v průměru na polovinu. Raloxifen by měl být první volbou léčby osteoporózy u žen se zvýšeným rizikem karcinomu prsu, neboť u žen s postmenopauzální osteoporózou výrazně snižuje incidenci karcinomu prsu (o 62 % - 84 %). U žen léčených SERM se častěji vyskytují návaly horka, křeče v lýtkách a je u nich také zvýšené riziko vzniku tromboembolické choroby než u neléčených žen. Tyto léky nejsou vhodné využívat u žen v prvních letech po menopauze, ale spíše u žen v šestém a sedmém deceniu. Raloxifen se užívá k léčbě osteoporózy ve formě tablet obsahující 60 mg účinné látky a podává se 1x denně. V ČR je ale v současné době k dispozici pouze na mimořádný dovoz (3,13,17,37)

- **Aminobisfosfonáty (ABP)**

Aminobisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů a podle mechanismu účinků se dělí na nedusíkaté, alkylované a heterocyklické aminobisfosfonáty. ABP mají vysokou afinitu ke kostnímu hydroxyapatitu, a působí tak inhibičně na kostní resorpci (inhibují zralé osteoklasty). V ČR jsou registrovány tyto přípravky: alendronát, risendronát, ibandronát a zolendronát. Některé ABP (risedronát a zoledronát) jsou indikovány také pro léčbu osteoporózy u mužů. Všechny ABP podávané per os snižují riziko zlomenin obratlů o 40-60 %, parenterální zoledronát o 70 %. Zoledronát je podáván i.v. v dávce 5 mg jednou za rok, snižuje riziko zlomeniny v oblasti kyčle o 41 % a uplatňuje se i v sekundární prevenci zlomenin u pacientů s již prodělanou zlomeninou v této oblasti. ABP podávané per os by se měly užívat ráno na lačno (resorpce je výrazně snížena v přítomnosti potravy), měly by být zapity dostatečným množstvím čisté vody a 30-60 minut po požití by pacient neměl nic jíst a neležet si (zůstat ve vzpřímené poloze). Dodržováním těchto zásad se může zamezit klinicky významnému nežádoucímu účinku iritace sliznice jícnu a žaludku při denním perorálním užívání ABP. (3,9,13,28)

Kontraindikací k podávání ABP je závažná renální insuficience, hypokalcémie a neschopnost dodržet režimová opatření výrobce. Před zahájením léčby by měly být stanoveny koncentrace vápníku a vitamínu a 25- hydroxyvitamínu D v séru. Aby byl efekt léčby ABP dostatečný, je nutná trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D. (3,13)

- **Denosumab**

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka blokující mezibuněčnou komunikaci mezi osteoblasty a osteoklasty a tlumí osteoklastickou osteoresorpci trámčité i kortikální kosti. Denosumab se specificky váže na RANK Ligand (RANKL – receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand), základní mediátor formace, funkce a přežívání osteoklastů. Denosumab zabraňuje formaci osteoklastů, inhibuje jejich funkci a zkracuje jejich přežívání. Nástup účinku denosumabu je rychlý a po přerušení léčby účinky tohoto léku opět rychle odezní. Výhodou podávání denosumabu je, že cirkuluje v krvi a neváže se jen v remodelující tkáni. Podávání denosumabu snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin. Léčba denosumabem se využívá u žen s postmenopauzální osteoporózou a u žen s rakovinou prsu léčených inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol, emexestan). Denosumab je indikován i při úbytku kostní hmoty následkem hormonální ablace u mužů s rakovinou prostaty. Denosumab se podává subkutánně každých 6 měsíců ve zdravotnickém zařízení a je vhodný i pro pacienty s renální insuficiencí. (3,9,27,28,34)

Osteoanabolická léčba

Osteoanabolická léčba se využívá při vysokém riziku zlomenin. Snižuje absolutní riziko zlomenin, způsobených zejména nedostatečnou obnovou a novotvorbou kostní hmoty. Snížení rizika zlomenin je velmi výrazné a rychlejší než u antiresorpčních léků. Látky patřící do této skupiny stimulují proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady. Zároveň tlumí apoptózu osteoblastů a zvyšují tak novotvorbu zdravé trámčité i kortikální kostní hmoty. Podávání osteoanabolických léčiv je finančně nákladné a pacienti musí splňovat přísná indikační kritéria. (3,14,17)

- **Teriparatid**

Teriparatid je přípravkem specializované péče a jedná se o syntetický fragment molekuly parathormonu (PTH 1-34). Léčba tímto přípravkem může být indikována u mužů i žen s osteoporózou, pokud mají BMD v proximálním femuru $\leq -3,0$ SD a zároveň mají více než jednu obratlovou zlomeninu v anamnéze. K léčbě tímto lékem se přistupuje také, pokud selhala předchozí minimálně 2 roky trvající spolehlivě dokumentovaná antiresorpční léčba a BMD v proximálním femoru je $\leq -2,8$ SD. Teriparatid se využívá i u pacientů léčených dlouhodobě vyššími dávkami glukokortikoidů, u nichž došlo po zahájení léčby glukokortikoidy ke zlomenině. Přípravek se v doporučené dávce aplikuje jedenkrát denně subkutánní injekcí do stehna nebo břicha. (3,14,17)

U žen s postmenopauzální osteoporózou se při léčbě teriparatidem statisticky významně snížilo riziko zlomenin obratlů (o 90 %) a neobratlových zlomenin (o 35 %). Dalším účinkem teriparatidu je významné snížení bolesti zad a zvýšení BMD u mužů i žen. Tento přípravek je kontraindikován u dětí a dospívajících, těhotných a kojících žen, u pacientů s hyperkalcemií, při těžké nedostatečnosti ledvin a u pacientů s nádorovým onemocněním skeletu či metastázách nádoru do skeletu. (14,17,28)

1.14.3 Pohybová aktivita

Pohybová aktivita by měla být volena individuálně podle fyzické kondice. Dostatečná pohybová aktivita přispívá ke zvýšení svalové síly, posiluje kosterní svalstvo a uvolňuje svalové spazmy. Díky přiměřenému pohybu se zlepšuje svalová koordinace, a snižuje se tím riziko pádů. Adekvátní zátěž muskuloskeletálního systému působí přímo na kvalitu kostní hmoty a potencuje osteoblastickou aktivitu a kalcifikaci kostní matrix. Vlivem zátěže dochází k přestavbě kostní trámčiny ve směru největšího zatížení kosti. Vhodnou pohybovou aktivitou je pravidelná svižná chůze, nordic walking, plavání, cviky na posílení svalstva a zlepšení koordinace. Za nevhodné jsou považovány prudké pohyby, skoky a posilování s těžkými předměty. V akutních stavech po zlomeninách hraje důležitou roli léčebná rehabilitace. Pokles svalové hmoty souvisí také s malnutricí a s nedostatkem vitamínu D a může vyústit až v kachexii, důležitá je proto i nutriční intervence. Nevhodná je dlouhodobá imobilizace pacienta, během které dochází ke zvýšení atrofie kosti z inaktivity. Součástí léčby je fyzikální léčba a rehabilitace zaměřená na posílení svalstva trupu a břicha, které by mělo být prováděno pod dohledem fyzioterapeuta. (3,15,17,18,37)

2 Stav kostní hmoty u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy

2.1 Definice a epidemiologie karcinomu prsu

Karcinom prsu se řadí mezi nejčastější nádorová onemocnění u žen ve světě hned po maligních nemelanomových kožních nádorech. Světová incidence karcinomu prsu pro rok 2012 byla odhadnuta na 1 676 633, tedy 25,2 % ze všech zhoubných nádorů kromě kožních. Evropská incidence karcinomu prsu pro rok 2012 byla odhadnuta na 464 202, tedy 28,8 % zhoubných nádorů kromě kožních. Jedná se o onemocnění s velmi vysokou mortalitou. Počet úmrtí na karcinom prsu, kromě zhoubných kožních nádorů, je u žen nejvyšší (celosvětově 14,7 % všech úmrtí na zhoubné nádory a v Evropě 16,8 %). Odhadovaná prevalence do pěti let od diagnostiky karcinomu prsu byla pro rok 2012 celosvětově 240,8/100 000 žen a v Evropě 560,9/100 000 žen. U mužů je epidemiologický význam karcinomu prsu zanedbatelný. (4,22,30)

Incidence karcinomu stoupá s věkem a maximum výskytu se udává okolo 57 let věku. Zvyšuje se i počet nových případů v mladších věkových kategoriích, ale před 20. rokem je výskyt karcinomu vzácný. Karcinom prsu je onemocnění, které ohrožuje ženy v produktivním věku. Čím nižší je věk pacientky v době diagnostiky nádoru, tím jsou důsledky onemocnění závažnější. Věk 40 let bývá považován za první věkovou hranici, od které významně stoupá riziko výskytu karcinomu prsu. Věkové rozmezí 45 – 50 let a výše je považováno za vysoce rizikové z hlediska vzniku karcinomu. (2,4,6,10)

Přestože incidence karcinomu prsu zejména ve vyspělých zemích Evropy a Ameriky setrvale stoupá, úmrtnost na toho onemocnění od počátku nového tisíciletí pozvolna klesá. Velká role se v tomto pozitivním trendu připisuje preventivním screeningovým programům, které pomáhají významně snižovat úmrtnost na toto onemocnění. ČR v incidenci karcinomu prsu obsazuje 30. místo ve světě a 18. místo v Evropě. V mortalitě zhoubných nádorů prsu u žen zaujímá ČR 117. místo ve světě a 36. místo v Evropě. V prevalenci karcinomu prsu se ČR řadí k evropskému průměru. (4,10,21,22)

2.2 Histopatologie nádoru

Základní stanovení diagnózy určuje definitivně onkolog na základě vyšetřovacího tripletu (klinické vyšetření, zobrazovací metody a morfologie). Existují dva typy neinvazivního (in situ) karcinomu - duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ (označován také jako lobulární neoplazie). Lobulární karcinom in situ není považován za prekursor invazivního nádoru, ale je rizikovým faktorem pro vznik invazivního nádoru. Mezi zhoubnými (invazivními) nádory rakoviny prsu jsou na prvním místě z hlediska četnosti karcinomy

(epiteliální nádory). Vzácné jsou sarkomy (nádory mezenchymálního původu). Invazivní duktální karcinomy jsou nejčastěji se vyskytující nádory prsu (70-80 %). (10,40)

2.3 Rizikové faktory karcinomu prsu

Etiopatogeneze karcinomu prsu není zcela jasná. Vzhledem k jeho vysoké incidenci a jeho celospolečenskému významu byla věnována velká pozornost identifikaci rizikových faktorů. Rizikovými faktory jsou takové životní události v životě ženy, které zvyšují nebo zase snižují pravděpodobnost rozvoje onemocnění během života. Vymezení a studium rizikových faktorů slouží především jako podklad pro zvýšení prevence a snižování úmrtnosti na karcinom prsu. V tabulce 5 jsou uvedeny nejdůležitější faktory, které modifikují základní celoživotní riziko onemocnění karcinomem prsu. (4,5,10)

Tabulka 5 Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu (4)

Rizikové faktory					
Faktory ovlivnitelné změnou životního stylu			Faktory dispoziční		
Návyky	Fyzická aktivita	Ostatní	Osobní anamnéza	Hormonální a gynekologické faktory	Genetické faktory
Kouření	Pohyb	Vzdělání	Věk	Menarché	Nádorové onemocnění v rodině
Alkohol	Denní režim	Bydliště	Tělesná výška	Věk menopauzy	
Strava	Obezita	Životní prostředí	Krevní tlak	Věk prvního porodu	
		Aspekty psychologické	Nezhoubné onemocnění prsu	Hormonální léčba a antikoncepce	
				Kojení	
				Gynekologická operace	
				Počet porodů	

2.3.1 Faktory životního stylu

Mezi faktory životního stylu řadíme kouření, konzumaci alkoholu, stravovací návyky, obezitu a fyzickou aktivitu. V dosavadních studiích nebyla prokázána přímá souvislost mezi kouřením a zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu. Zvýšená konzumace alkoholu se naopak řadí mezi rizikové faktory vzniku tohoto karcinomu. Alkohol ovlivňuje hladiny estrogenů, narušuje integritu buněčných membrán a inhibuje reparační změny v DNA. Stravovací návyky (množství a složení stravy) přímo ovlivňují riziko vzniku karcinomu prsu. S energetickým příjmem z potravy souvisí produkce steroidních hormonů. Metabolismus estrogenů je ovlivňován množstvím a rozložením tělesného tuku. U postmenopauzálních obézních žen bylo prokázáno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. Tuková tkáň je totiž největší zásobárnou estrogenů v těle žen po menopauze. Obezita jako rizikový faktor vzniku karcinomu prsu souvisí zejména s nadbytečným příjmem převážně živočišných tuků. Protektivně pak může působit potrava bohatá na vlákninu a konzumace ovoce a zeleniny. (2,4,6,10,40)

Fyzická aktivita (denní režim, typ zaměstnání, rekreační či vrcholové sportování atd.) působí komplexně a přímo jako faktor ovlivňující riziko vzniku karcinomu prsu. Ženy, které mají pravidelnou fyzickou aktivitu (např. častá pravidelná chůze), mají o 10-20 % nižší riziko vzniku karcinomu prsu, než neaktivní ženy. Fyzická aktivita ovlivňuje energetický metabolismus organismu a systémový zánět. Zvýšená pohybová aktivita působí inhibičně na produkci steroidních hormonů v ovariích a snižuje hladinu krevního inzulinu. Pozitivně může fyzická aktivita působit také na stimulaci imunitního systému tím, že posiluje schopnost rozpoznat a zlikvidovat neoplastické buňky. (4,40)

2.3.2 Faktory osobní anamnézy

Dalšími faktory ovlivňujícími riziko vzniku karcinomu prsu jsou rasa, věk a tělesná výška. U odlišných etnických skupin existuje rozdílné riziko vzniku karcinomu prsu. Bělošské ženy mají výrazně vyšší riziko vzniku tohoto onemocnění než černošky a Asiatky. Vyšší mortalita na karcinom prsu se však objevuje u černošek. Neovlivnitelným faktorem je věk, kdy u žen nad 50 let je riziko vzniku karcinomu prsu zvýšené. (4,40)

Pokud se v osobní anamnéze ženy objevily histopatologické změny prsní tkáně, je u ní výskyt karcinomu prsu pravděpodobnější. Hormonálně a geneticky podmíněné benigní onemocnění prsní žlázy tzv. fibroepiteliální cystická dysplazie výrazně zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. Toto onemocnění může být přednádorovým stavem. Ženy s cystickými změnami v prsech nevykazují zvýšené riziko vzniku onemocnění, ale kvůli nepřehlednému palpačnímu terénu mohou ujít pozornosti další změny prsní tkáně. (2,6,10)

2.3.3 Gynekologické a hormonální faktory

Mezi tyto faktory patří věk nástupu menarché a menopauzy, věk při prvním porodu a jejich počet, kojení, gynekologické operace a hormonální léčba. Rizikové je zejména dlouhodobé působení estrogenních hormonů na prsní žlázu. Časný nástup první menstruace (před 12 rokem) patří k významným rizikovým faktorům vzniku karcinomu prsu. Stejně tak pozdní

nástup menopauzy (po 55. roce) je také rizikovým faktorem, protože je organismus delší dobu vystaven působení estrogenů. U žen, u kterých došlo k menopauze až po 55. roce věku, je přibližně o 12 % vyšší riziko vzniku karcinomu prsu než u žen, které přestaly menstruat mezi 50 – 54 rokem věku. (2,4,6,10,40)

Výrazně zvýšené riziko karcinomu prsu je u bezdětných žen a žen, které měly první těhotenství po 30. roce života. To je způsobeno absencí nebo opožděnou diferenciací prsní tkáně. Vyšší počet porodů během života ženy snižuje dobu expozice organismu endogenním steroidním hormonům, a řadí se tak mezi faktory snižující riziko vzniku karcinomu prsu. Protektivní účinek má také samotný akt kojení a délka kojení. Gynekologické operace (provedení ovariectomie) a věk při operaci patří také mezi významné faktory ovlivňující riziko vzniku karcinomu prsu tím, že snižují délku expozice prsní tkáně endogenním steroidním hormonům. Dlouhodobá hormonální substituční terapie estrogeny v kombinaci s gestageny, která se u žen po menopauze využívá jako prevence vzniku osteoporózy a ke zmírnění klimakterických obtíží, zvyšuje na druhé straně riziko vzniku karcinomu prsu. Hormonální substituční terapie by měla být pečlivě zvažována u žen s pozitivní rodinnou anamnézou a samozřejmostí by měly být pravidelné mamografické kontroly. (2,4,10,40)

Vysoká kostní denzita (BMD) zjištěná u postmenopauzálních pacientek během DXA vyšetření je spojena se zvýšeným rizikem vzniku hormon-dependentního karcinomu prsu. Zvýšená kostní denzita je markerem kumulace estrogenu. (40)

2.3.4 Faktory genetické

Ze studií, které probíhaly v západních populacích, vyplývá, že karcinom prsu se vyskytuje familiárně (asi v 10 %), tedy v některých rodinách více. Hereditární formy karcinomu prsu tvoří asi 5-7 % z karcinomů prsu. Riziko vzniku karcinomu se zvyšuje (dvakrát i vícekrát) zejména u příbuzných ženského pohlaví v první příbuzenské linii (matka, sestra, dcera). Riziko vzniku karcinomu prsu je tím vyšší, čím mladší je věk příbuzných v době diagnózy onemocnění. K odhadu rizika vzniku hereditárně podmíněných karcinomů prsu se využívá detekce mutací genů *BRCA1* a *BRCA2*. V tabulce 6 jsou uvedeny nejdůležitější rizikové faktory pro vznik karcinomu prsu. (2,6,10,40)

Tabulka 6 Rizikové faktory pro vznik karcinomu prsu (6, p. 186)

Klinicky významné faktory		Ostatní faktory	
1.	Pohlaví (ženy/muži = 100/1)	1.	Časně menarché, pozdní menopauza
2.	Přibývajícím věkem	2.	Nuliparita (bez porodu)
3.	Rodinná zátěž (matka, dcera, sestra)	3.	Vyšší věk při prvním porodu
4.	Karcinom prsu v anamnéze	4.	Farmakologická antikoncepce
5.	LCIS nebo atypická hyperplasie	5.	HRT (hormon replacement therapy)

2.4 Klinické projevy

Primární nádor může být zcela asymptomatický, ale nejčastěji se klinicky manifestuje jako hmatná nebolestivá bulka v prsu nebo podpaží. U $\frac{3}{4}$ nemocných je bulka prvním projevem onemocnění. Žena si může bulku sama nahmatat nebo je zjištěna doktorem při fyzikálním vyšetření. Optimální je však objevení nehmatné léze kvůli časně diagnostice. K tomu slouží mamografické vyšetření. Další symptomy jsou méně časté a jsou uvedeny v tabulce 7. Jakékoliv přetrvávající změny prsu nebo podpaží by měly být konzultovány s lékařem. To, že se nádor šíří do regionální oblasti, dokládají zvětšené uzliny v axile. U méně než 10 % onemocnění karcinomu prsu se manifestují specifické příznaky vzdálených metastáz. Nejčastěji metastaticky postiženými orgány jsou plíce, játra a skelet. (5,6,40)

Tabulka 7 Klinické projevy karcinomu prsu (6, podle str. 186)

1.	Hmatná nebolestivá bulka v prsu	4.	Výtok z bradavky
2.	Bolest prsu	5.	Zvětšení prsu
3.	Vtažení kůže nebo bradavky	6.	Povrchové změny na bradavce (šupinatění nebo eroze)

Karcinom prsu lze rozdělit do tří základních prognostických skupin podle rozsahu onemocnění. Tyto skupiny se od sebe liší rozdílnou léčebnou strategií. Rozdělení skupin je uvedeno v tabulce 8. (6)

Tabulka 8 Stádia karcinomu prsu (6)

1. stádium	časné stádium – lokálně nepokročilé
2. stádium	lokálně pokročilé
3. stádium	metastazující karcinom

2.5 Mamografické vyšetření

Mamografie je vyšetření prováděné speciálním RTG přístrojem tzv. mamografem, díky kterému se diagnostikují i léze, které jsou pohmatem nezjistitelné. Od běžného RTG přístroje se liší především rentgenkou a speciálním kompresním zařízením. Malé rozdíly v absorpci záření se projevují zastřením ve tkáni mléčné žlázy a projasněním v okolním tuku. V ložisku karcinomu bývají charakteristickým nálezem mikrokalcifikace. Dalšími charakteristickými známkami malignity nádoru jsou cípaté okraje solidního ložiska a ztlustění kožního reliéfu. (6,10,38,40)

2.6 Screening karcinomu prsu

Screeningem se rozumí plošné vyšetřování asymptomatické populace za účelem detekce časných stádií onemocnění. Vzhledem k tomu, že primární prevence karcinomu prsu není

prakticky možná, pozornost se zaměřuje na prevenci sekundární, tedy na včasný záchyt onemocnění (stadium carcinoma in situ) a vytipování rizikových skupin žen. Nádory prsu jsou zobrazitelné již v časných stádiích, kdy žena nemá klinické příznaky onemocnění. Základem úspěšné léčby tohoto onemocnění je zejména jeho včasná diagnostika. V ČR byl organizovaný screening karcinomu prsu zahájen v roce 2002. V ČR mají ženy starší 45 let možnost využít bezplatného screeningového vyšetření každé dva roky. (10,20,21,38)

2.7 Staging

Staging je určení rozsahu nádoru a nejvíce se k němu využívá systém TNM. T (tumor) označuje velikost nádoru, N (nodus) značí postižení regionální lymfatické uzliny (jejich velikost a vztah k okolí) a M (metastázy) označuje, zda byly založeny vzdálené metastázy. Součástí stagingového vyšetření je bilaterální mamografie, ultrazvuk prsu a spádových mízních uzlin. Jednotlivé kategorie TNM jsou následně rozděleny do 5 stádií (0. - IV.) podle invazivity nádoru). Tato stádia jsou zobrazena v tabulce 9. (5,6,10)

Tabulka 9 Rozdělení nádorů podle TNM klasifikace (5, p. 257)

Stádium	Prognóza
Stádium 0	Carcinoma in situ, bez metastáz
Stádium I	Malý, invazivní karcinom, bez metastáz
Stádium II	Větší invazivní karcinom, může být nevelké postižení uzlin
Stádium III	Rozsáhlý invazivní karcinom, rozsáhlé postižení uzlin
Stádium IV	Vzdálené metastázy při jakémkoli rozsahu primárního nádoru

2.8 Možnosti léčby

Karcinom prsu je považován za systémové onemocnění, ale pokud je zachycen v časném stádiu, může za určitých podmínek postačit lokální léčba (chirurgická a radiační terapie). U pokročilejších stádií není už lokální léčba dostačující a přistupuje se k léčbě systémové (chemická a hormonální). Jaký bude léčebný výsledek, určuje především klinické stádium nemoci. To je také určující pro volbu léčebného záměru. Léčebný postup je pak výsledkem společného rozhodnutí multidisciplinárního týmu a je závislý na věku, hormonálním stavu a výkonnostním stavu pacientky. Dále závisí na lokalizaci a počtu metastaticky postižených míst. (6,10)

2.8.1 Chirurgická léčba

U časně lokalizovaných nádorů je základní metodou léčby chirurgický výkon. V současné době se využívá dvou operačních postupů. Tím prvním je parciální (částečný) – prs

zachovávající chirurgický výkon a tím druhým je radikální chirurgický zákrok, kterým se odstraňuje celý prs. Základem těchto výkonů je modifikovaná radikální mastektomie. Tento výkon je u lokalizovaných stádií výkonem prsu zachovávajícím, bývá však doplněn ozářením prsu. Pokud je záměr odstranění prsu kurativní, je nutné zákrok doplnit exenterací axily. (5,6,10)

2.8.2 Radioterapie

Radioterapie je součástí komplexní léčby předoperační (u inoperabilních tumorů), pooperační a paliativní (ozařování metastáz). Po konzervativním (prs šetřícím výkonu) je zcela jednoznačná indikace radioterapie s radikálním záměrem. Radioterapie po prs šetřícím výkonu snižuje riziko recidivy nádoru prsu, protože má za cíl zničit předpokládané zbylé nádorové buňky. Nepostradatelná je také paliativní radioterapie, díky které se může docílit úlevy od symptomů zejména při metastatickém postižení kostí. Paliativní radioterapie může také přispět ke zlepšení kvality života i v pokročilém stadiu onemocnění. (5,6,10)

2.8.3 Systémová léčba

U této choroby dochází u více jak poloviny nemocných v průběhu nemoci k metastatickému rozsevu. Proto by se při terapeutickém rozhodování mělo brát v úvahu, že jde o onemocnění systémové. K zastavení systémového rozsevu se může využít hormonální, cytostatická a biologická léčba. Systémová léčba se podává jako adjuvantní u časných stádií. Záměrem této adjuvantní léčby je zničit mikrometastatický rozsev. Hormonální a cytostatická léčba prodlužuje období bez symptomů nádorového onemocnění a prodlužuje dobu přežití. Adjuvantní chemoterapie je podávána buď s kurativním záměrem, nebo v paliativní péči s cílem symptomatické úlevy. (6,7)

2.8.4 Chemoterapie

U nejméně čtyřiceti cytostatik byla prokázána účinnost při léčbě karcinomu prsu. Cytostatika působí rozdílně v různých fázích buněčného cyklu. Doporučuje se podání nejméně 4 cyklů chemoterapie v délce trvání 18-24 týdnů. Při průkazu kostního postižení je výhodné léčbu ihned doplnit bisfosfonáty. (5,6,7,10)

2.8.5 Biologická léčba

Novou možností léčby je biologická léčba monoklonální protilátkou u HER-2 pozitivních nádorů. Pacientky s touto formou nádoru mají prospěch z adjuvantní léčby trastuzumabem, který podle dosavadních studií výrazně snižuje riziko relapsu a úmrtní. (5,6)

2.8.6 Hormonální léčba

Asi 75-80 % karcinomů prsu u žen po menopauze exprimuje estrogenové receptory. Hormonální léčba je jednou z nejstarších metod léčby karcinomu a je jednou s částí systémové léčby karcinomu prsu ve všech klinických stádiích. O indikaci hormonální léčby rozhoduje průkaz hormonálních receptorů a také predispozice nádorové tkáně odpovídat na hormonální podněty. U premenopauzálních pacientek snižuje adjuvantní hormonální léčba riziko rekurence a mortality. (5,10,30,41)

○ **Tamoxifen a inhibitory aromatázy (AI)**

Při hormonální léčbě se využívá lék tamoxifen (antiestrogen), který je účinný nezávisle na menopauzálním stavu pacientek. Jako další možnost se využívá léčba analogy LHRH, někdy v kombinaci s tamoxifinem. Adjuvantní léčba tamoxifinem se využívá i u pacientek po menopauze. Další možností adjuvantní léčby je u této skupiny pacientek využití inhibitorů aromatázy (AI). Využití AI je zlatým standardem během léčby hormon-pozitivního karcinomu prsu. AI se indikují zvláště u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu se středním a vysokým rizikem relapsu. AI oproti tamoxifenu účinněji redukovaly riziko relapsu a mortalitu na karcinom prsu. Inhibitory aromatázy nachází využití i v neadjuvantní léčbě, kdy mají oproti tamoxifenu vyšší procento klinických odpovědí na léčbu. Do skupiny léčiv AI se řadí nesteroidní AI (anastrozol, letrozol) a steroidní AI exemestan. Tyto léky patří mezi AI 3. generace a nejsilnějším inhibitorem je letrozol. (5,8,10,30,41)

Mechanismus účinku tamoxifenu a AI na nádorovou buňku karcinomu prsu se liší. Tamoxifen působí jako kompetitivní antagonist v prsní tkáni, a brání tak vazbě ligandu (estrogenu) na receptor. Tamoxifen působí zároveň jako částečný agonista estrogenních receptorů v kosti a děloze. AI zabraňují přeměně cirkulujících androgenů na estrogeny. Tímto mechanismem AI výrazně snižují množství dostupných estrogenů. V období po menopauze jsou hlavním zdrojem androgenů zejména nadledviny (ovaria v menší míře). Tvorba aromatázy před menopauzou probíhá v ovariích (pod vlivem gonadotropinů), v periferních tkáních (podkožní tuk), játrech, svalech, kostech a mozku. Aromatáza je přítomna také v buňkách normální prsní žlázy a v nádorových buňkách karcinomu prsu. U žen po menopauze je zdrojem cirkulujících estrogenů především podkožní tuk. Po menopauze korelují periferní aktivita aromatázy a plazmatické hladiny estradiolu s BMI (body mass index). Obézní pacientky s karcinomem prsu jsou vystaveny většímu riziku recidivy a úmrtí na toto onemocnění v případě recidivy. Nepříznivá prognóza u obézních pacientek může také souviset se zvýšenými hladinami inzulinu a dalšími změnami metabolismus. (8,30,41,43,52)

U žen před menopauzou je využití AI v léčbě ER pozitivního karcinomu kontraindikováno (podávání AI vede k nárůstu sekrece gonadotropinů), využívá se u nich léčba tamoxifinem. Pokud je u nich kontraindikován tamoxifen, je nutno léčbu kombinovat s medikamentózní nebo chirurgickou kastrací. U žen před 60. rokem věku je nutné ověřit jejich postmenopauzální stav, než se zahájí léčba AI. U žen, u kterých vznikla chemoterapií indukovaná amenorea, je doporučeno odložit léčbu AI až do věku přirozené menopauzy. Během terapie AI je nutné pravidelně kontrolovat hladiny estradiolu a FSH (folikulostimulačního hormonu). Hodnocení účinnosti léčby AI určují plazmatické hladiny estradiolu, které by měli být co nejnižší. (30)

○ **Vedlejší účinky léčby AI**

Léčba AI s sebou nese nežádoucí účinky zejména v podobě negativního vlivu na skelet, kdy dochází u všech pacientek léčených AI k úbytku kostní hmoty a ke zvýšení rizika vzniku zlomenin z křehkosti. U zdravých žen po menopauze je míra ztráty kostní hmoty okolo 1-2 % za rok. U žen léčených AI kvůli karcinomu prsu je zvýšená ztráta kostní hmoty okolo 2,5 % za rok. Ženy léčené AI mají o 30 % vyšší riziko vzniku zlomeniny v porovnání se zdravými

ženami ve stejném věku. Léčba AI s sebou nese dále řadu nežádoucích účinků, které jsou podobné nepříjemným symptomům v období klimakteria, způsobené snížením hladin estrogenů. Tyto projevy jsou zejména vazomotorické (návaly horka, pocení, bolesti hlavy, palpitace) a psychosomatické povahy. Vlivem snížení hladiny estrogenů v těle může docházet k výraznějším změnám tělesné hmotnosti, kožním a urogenitálním změnám. (8,30,43)

2.8.7 Zdraví kostí u patientek léčených inhibitory aromatázy

Podle společnosti ESCEO (European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) je před zahájením adjuvantní terapie AI při léčbě karcinomu prsu žádoucí zjistit sérové koncentrace PTH, vápníku a 25-OH vitamínu D. Zejména nízké sérové hladiny 25-OH vitamínu D jsou velice časté. Doporučení společnosti ESCEO odpovídají guidelines Evropské společnosti pro klinickou onkologii (EMSO) a americké společnosti NCCN (Clinical Practise Guidelines in Oncology), které doporučují provést vyšetření hodnotící BMD u žen s iatrogenním předčasným selháním vaječníků a u patientek s karcinomem prsu léčených AI. Denzitometrické hodnocení (DXA) kostní denzity (BMD) se doporučuje provést na počátku léčby a následně v pravidelných 1-3 letých intervalech podle lokálních doporučených postupů. Součástí vyšetření by měla být pečlivá identifikace rizikových faktorů nezátěžových zlomenin a stanovení desetiletého odhadu rizika zlomeniny pomocí nástroje FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>). Algoritmus FRAX však nezahrnuje léčbu karcinomu prsu jako rizikový faktor vzniku zlomenin. Tyto společnosti dále doporučují adekvátní suplementaci vápníkem a vitamínem D u patientek s karcinomem prsu, u nichž vlivem terapie dochází ke ztrátě BMD. Kromě indikace výše zmíněných léků (aminobisfosfonáty nebo denosumab) je nutné zajistit suplementaci vápníkem, aby denní příjem vápníku dosahoval alespoň 1000 mg společně s vitamínem D v denních dávkách 800-1000 IU/den. Tato opatření by měla být doplněna fyzickou aktivitou adekvátně zatěžující skelet. (8,9,41,42)

Hlavní příčinou ztráty kostní hmoty při adjuvantní léčbě karcinomu prsu u postmenopauzálních žen je použití AI. Léčba AI snižuje koncentrace periferních estrogenů na extrémně nízké hladiny, které jsou spojeny s vyšší ztrátou kostní hmoty, a tím i vyšším rizikem vzniku zlomenin. Během léčby karcinomu prsu AI byl prokázán zvýšený výskyt fraktur způsobený poklesem BMD, než tomu bylo u patientek léčených tamoxifenem. Rizikový je v tomto případě již úbytek kostní hmoty charakterizovaný hodnotou T-skóre < -1,5, protože většina fraktur v populaci (nikoliv při léčbě AI) vzniká již při nálezů osteopenie. Nicméně po ukončení léčby AI došlo k zvýšení BMD v oblasti bederní páteře, což naznačuje, že úbytek BMD vyvolaný během léčby AI je alespoň zčásti reverzibilní. Dalšími významnými faktory, které zvyšují riziko vzniku zlomenin, je věk > 65 let, nízké BMI, kouření, fraktury v rodinné a osobní anamnéze nebo současná léčba systémovými kortikosteroidy. (30,41,42,43)

Jako prevence úbytku kostní hmoty by měla být u všech patientek s karcinomem prsu léčených AI doporučena pravidelná pohybová aktivita, dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. U všech patientek by před zahájením léčby AI mělo být zhodnoceno riziko zlomenin včetně provedení DXA a základního laboratorního vyšetření fosfokalciového a kostního

metabolismu. Ze studií vyplývá protektivní vliv podání p.o. a i.v. aminobisfosfonátů nebo denosumabu na BMD. (30,42)

2.9 Dispenzarizace

Po skončení léčebného procesu by žena měla dále docházet na pravidelné kontroly k onkologovi, neboť karcinom prsu je chronickým onemocněním s možností eventuálních recidiv. Je doporučeno provádět kontroly (restaging) v prvních třech letech každé tři měsíce, další dva roky po šesti měsíčních intervalech a později jednou ročně. Součástí kontrolních prohlídek je fyzikální vyšetření pacientky a mamografie jedenkrát ročně. Kvůli prevenci dlouhodobých nežádoucích účinků estrogendepleční léčby se u žen léčených tamoxifenem musí provádět jednou ročně gynekologické vyšetření. U žen, které jsou léčeny inhibitory aromatázy (AI) je doporučeno provedení vyšetření kostní denzity pomocí DXA v 1-2 letých intervalech. (5,10)

3 Praktická část

Podkladem pro sběr potřebných dat k výzkumu byl dotazník s prostorem pro zápis třídního jídelníčku, který pacientky obdržely při návštěvě lékaře, nebo jim byl po telefonickém vysvětlení odeslán poštou. Součástí dotazníku bylo i písemné vysvětlení, jak správně zapisovat údaje do jídelníčku. Dále byl zpracován dotazník rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin, základní antropometrické údaje a výsledky měření denzity kostního minerálu (BMD) a tělesného složení (množství a rozložení tukové a beztukové tělesné hmoty) pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA). Pro posouzení vlivu léčby inhibitory aromatázy na BMD a na některé tělesné a parametry byly využity retrospektivní data z DXA měření.

3.1 Hypotézy a cíle výzkumu

Domníváme se, že stav výživy nepříznivě ovlivňuje kostní metabolismus (denzitu kostního minerálu) a tělesné složení (množství a rozložení tukové a beztukové tělesné hmoty) u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy.

3.1.1 Hypotézy

- 1) Příjem vápníku a zásobení organismu vitamínem D je nedostatečné ve srovnání s doporučenými hodnotami. Příjem vápníku a zásobení vitamínem D bude nižší u pacientek s osteoporózou než u pacientek s osteopenií.
- 2) Příjem makronutrientů, zejména tuků a sacharidů, bude zvýšený oproti doporučeným hodnotám. Vyšší BMI bude pozitivně asociovat s příjmem tuků a negativně asociovat s hladinami 25 hydroxyvitaminu D.
- 3) Dlouhodobá léčba inhibitory aromatázy vede jak k úbytku kostní denzity (BMD), tak k nepříznivým změnám tělesného složení. Nárůst BMI je způsoben zejména zvýšením množství tukové tkáně. Navíc dochází k nepříznivému rozložení tuku s nárůstem tuku zejména v oblasti břicha. Ztráta BMD a změny tukové tkáně při léčbě AI mohou být výraznější u osob, které před zahájením léčby měly BMI < 25.

3.1.2 Cíle výzkumu

Cílem výzkumu je zhodnotit stav výživy v kontextu s rizikovými faktory osteoporózy a zlomenin u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu, které jsou dlouhodobě léčeny inhibitory aromatázy (AI). Kromě klinických rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin bude hodnocena denzita kostního minerálu (BMD), příjem vápníku ze stravy, stav zásobení vitamínem D a vybrané parametry tělesného složení (tukové a svalové hmoty). Pomocí retrospektivních dat bude také zjišťována změna BMD a tělesného složení po zahájení léčby AI v prvním a druhém roce léčby. Praktickým výstupem výzkumu

bude jak informace pro lékaře o kvalitě výživy u této rizikové skupiny pacientek, tak i zpětná vazba pro zúčastněné pacientky v podobě osobní konzultace s nutriční terapeutkou, nebo písemné zhodnocení jejich jídelníčku a doporučení, jak zlepšit své stravovací zvyklosti ve vztahu ke zdraví skeletu.

3.2 Metodika

3.2.1 Pacienti a studijní protokol

Výzkum byl proveden na pracovištích Onkologické kliniky a 3. interní kliniky VFN a 1. LF UK (onkologické a osteologické ambulance Fakultní polikliniky), kde jsou pacientky dlouhodobě dispenzarizovány. Zařazení do výzkumu bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Výzkum byl schválen Etickou komisí VFN v Praze a je v souladu s právními předpisy a etickými zásadami pro lékařský výzkum za účasti lidských subjektů podle světové lékařské asociace (Helsinské deklarace).

3.2.2 Sběr dat

Nejprve proběhl sběr dat. Pacientky byly požádány o vyplnění dotazníku a jídelníčku (viz Příloha) během návštěvy lékaře na 3. interní klinice – klinika endokrinologie a metabolismu VFN v Praze a 1. LF UK, nebo jim byl dotazník po telefonickém vysvětlení odeslán na adresu bydliště. Dotazníky byly rozdávány od prosince 2017 do února 2018. Vyplněné dotazníky se vracely od prosince 2017 do března 2018. Součástí dotazníku bylo zjištění základních údajů (váha, věk, výška), dále zjištění informací týkajících se suplementace, alergií (zejména potravinových) a pohybové aktivity. Další součástí bylo vysvětlení správného zápisu jídelníčku, aby byly získané údaje co nejpřesnější. V dotazníku byla připravena tabulka, do které zapisovaly pacientky svůj skutečný jídelníček. Dotazník je součástí Přílohy 1 této práce. Všechny pacientky absolvovaly také denzitometrické vyšetření (DXA, viz níže), a vyplnily dotazník rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin.

3.2.3 Metodika hodnocení jídelníčků

Každá pacientka vyplňovala tři dny svého jídelníčku podle instrukcí. Všechny byly poučeny, aby vybraly pro zápis jejich „běžný den“, tedy bez případných excesů v příjmu potravy (např. oslavy, půst apod.). Měly zapisovat jídelníček dvou všedních dnů a jednoho víkendového. Pacientkami zapsaný jídelníček byl nejprve přepsán do databáze potravin na webových stránkách www.kaloricketabulky.cz. Pomocí této databáze byly zjištěny údaje o celkovém energetickém příjmu, příjmu bílkovin, tuků, sacharidů, vlákniny, tekutin a vápníku během jednotlivých dnů. Některé druhy potravin v této databázi neměly uvedeny informace o množství vápníku, proto byly tyto hodnoty dohledávány v databázi na stránkách www.nutridatabase.cz, která shromažďuje údaje o složení potravin České republiky. Tato databáze je provozována Ústavem zemědělské ekonomiky a informací (ÚZEI). Ze zapsaných tří dnů jídelníčku každé pacientky byl vypočten průměrný energetický příjem v kJ, příjem bílkovin, tuků, sacharidů, vlákniny v gramech a vápníku v mg. Průměrný příjem tekutin nebyl hodnocen kvůli nedostatečným informacím ze zapsaných jídelníčků, neboť ne všechny pacientky zapisovaly příjem tekutin podle pokynů.

U každé pacientky byl následně vypočten klidový energetický výdej na základě rovnice podle Harrise-Benedicta, která je rozdílná pro muže a ženy a zvažuje věk, váhu a výšku respondentů. Harris-Benedictova rovnice je uvedena v tabulce 10. (44)

Tabulka 10 Harris-Benedictova rovnice (44, p. 53)

Rovnice	Muži	Ženy
Harris-Benedictova	$66,47 + 13,75 \times \text{hmotnost (kg)} + 5 \times \text{výška (cm)} - 6,75 \times \text{věk (roky)}$	$655,09 + 9,6 \times \text{hmotnost (kg)} + 1,86 \times \text{výška (cm)} - 4,86 \times \text{věk (roky)}$

Výsledná hodnota bazálního metabolismu byla následně vynásobena faktorem aktivity. Faktor aktivity slouží pro hrubý odhad celkového denního energetického výdeje a byl určen u každé pacientky zvlášť na základě údajů zapsaných do dotazníku o typu, pravidelnosti a délce pohybové aktivity. Faktory aktivity se pohybovaly v rozmezí od 1,3 -1,5 a vycházely z hodnot uvedených v tabulce 11.

Tabulka 11 Hrubý odhad energetického výdeje (36, p. 482)

Intenzita činnosti	Typ aktivity	Faktor aktivity
Velmi lehká	Sezení a stání, řízení, laboratorní práce, student, sekretářka, řidič, šití, psaní, žehlení, vaření, hraní karet, hraní na hudební nástroj, malování	1,3 (žena) 1,3 (muž)
Lehká	Chůze (4-5km/h), práce v garáži, truhlář, elektrikář, práce v restauraci, v domácnosti, péče o dítě, golf, plachtění, stolní tenis	1,6 (žena) 1,5 (muž)
Střední	Chůze (5-6,5 km/h), práce na zahrádce, nesení zátěže, cyklistika, lyžování, tanec	1,9 (žena) 1,6 (muž)
Těžká	Chůze do kopce, těžké manuální rytí, basketbal, fotbal, horolezectví	2,1 (žena) 1,9 (muž)
Mimořádná	Profesionální sportovci	2,4 (žena) 2,2 (muž)

Výpočet energetického výdeje slouží k určení energetického příjmu. V rámci tohoto výzkumu bereme v úvahu, že pacientky netrpí žádným akutním onemocněním, které by zvyšovalo

energetickou potřebu, nebo naopak nejsou v redukčním režimu, který by energetickou potřebu snižoval, proto by se hodnoty energetického příjmu a výdeje měly rovnat. Na základě zjištění energetické potřeby každé pacientky byly určeny individuální potřeby bílkovin, tuků a sacharidů vycházející z výživových doporučení podle Klinické dietologie vydané v roce 2016. (11)

Hodnota přijímaných bílkovin by měla odpovídat 15 %, tuků 30 % a sacharidů 55 % z celkového energetického příjmu (CEP). Pro přepočet doporučeného příjmu jednotlivých živin na gramy se využilo znalostí o energetické hodnotě 1 g bílkovin, tuků a sacharidů, které jsou uvedeny v tabulce 12. Kromě celkového energetického příjmu, příjmu bílkovin, tuků a sacharidů byly určeny doporučené hodnoty vlákniny a vápníku. Doporučený příjem vlákniny vychází z doporučených hodnot v Klinické dietologii a je pro dospělé zdravou populaci jednotný – 30 g/den. Doporučený příjem vápníku se liší podle věku, pohlaví a zdravotního stavu (viz tabulka 3). Výše popsané hodnoty jsou uvedeny v tabulce 13. (11)

Tabulka 12 Energetické hodnoty základních živin (11)

Energetická hodnota základních živin	
Bílkoviny	1 g = 17 kJ
Tuky	1 g = 38 kJ
Sacharidy	1 g = 17 kJ

Tabulka 13 Doporučený příjem jednotlivých živin

Zkoumané veličiny	
Bílkoviny	15 % z CEP*
Tuky	30 % z CEP
Sacharidy	55 % z CEP
Vápník	do 50 let 1000 mg/den
	50 let a výše 1200 mg/den
Vláknina	30g/den

*CEP: celkový energetický příjem

Následně byl porovnáván skutečný příjem energie a makronutrientů každé pacientky s individuálně vypočtenou potřebou. U každé živiny bylo procentuálně vyjádřeno, zda jí pacientka přijímá více (nad 100 %) nebo méně (pod 100 %).

Ze sérových koncentrací 25(OH)D bylo zjišťováno, zda jsou pacientky dostatečně zásobeny vitamínem D. Nízké hodnoty 25(OH)D jsou jedním z rizikových faktorů vzniku osteoporózy. V tabulce 14 jsou uvedeny sérové hladiny 25(OH)D, které odpovídají deficitu, insuficienci a dostatku tohoto vitamínu v organismu. (48)

Tabulka 14 Sérové hodnoty 25(OH)D (48)

Zásobení vitamínem D	Sérové hladiny 25-OH vitamínu D
Deficit	< 30 nmo/l
Insuficience	30 - 74 nmo/l
Dostatek	≥ 75 nmol/l

U každé pacientky byl vypočten body mass index (BMI), což je poměr aktuální tělesné hmotnosti v kilogramech ku druhé mocnině tělesné výšky uvedené v metrech. BMI se uvádí v jednotce kg/m². (44)

V tabulce 15 je uvedeno rozdělení váhy podle hodnot BMI. Na základě výpočtu BMI byly pacientky rozděleny do dvou skupin – na pacientky s normální váhou (BMI < 25) a na pacientky s nadváhou či obezitou (BMI ≥ 25). (45)

Tabulka 15 Klasifikace tělesné hmotnosti podle BMI (45, p. 11)

Stupeň BMI	BMI [kg/m²]
Podváha	<18,5
Normální váha	18,5-24,9
Nadváha	25,0-29,9
Obezita I. stupně	30,0-34,9
Obezita II. stupně	35,0-39,9
Obezita III. stupně	≥40

Další rozdělení našeho souboru pacientek bylo podle naměřených hodnot T-skóre na základě DXA měření. Měli jsme k dispozici hodnoty BMD celkového proximálního femuru, krčku femuru a bederní páteře. Pokud jedna z těchto naměřených hodnot T-skóre byla větší než – 2,5 SD, byla pacientka zařazena do skupiny s osteopenií. Pokud hodnota T-skóre byla v jednom z měřených míst ≤ -2,5, byla pacientka zařazena do skupiny s osteoporózou.

Tabulka 1 popisující klasifikaci denzitometrického nálezu u postmenopauzální žen je uvedena v teoretické části v kapitole 1.9.1.

Na základě vyhodnocení stravovacích návyků byly porovnány rozdíly v jídelních zvyklostech jednotlivých skupin rozdělených podle BMI a podle T-skóre. Byla také vyhodnocena rizika osteoporózy těchto skupin na základě měření BMD a dotazníku FRAX (viz. kapitola 1.10 Posouzení rizika zlomenin).

3.2.4 Hodnocení rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin

U všech zařazených pacientek byly zhodnoceny rizikové faktory osteoporózy včetně rodinné anamnézy osteoporózy, prodělaných zlomenin, anamnéza léčby s vlivem na kostní metabolismus, onkologické léčby (radioterapie, chemoterapie, tamoxifen), abusus alkoholu a tabáku, zhodnocení fyzické aktivity a příjmu vápníku z potravy (zjišťováno z dotazníku). Podrobné údaje byly získány o expozici estrogenu: věk při menarche, užívání hormonální antikoncepce, počet těhotenství, délka laktace, věk v době menopauzy a počet let po ní (YSM). U všech pacientek byly zhodnoceny také validované klinické faktory rizika zlomenin v algoritmu FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Tento algoritmus hodnotí individuální pravděpodobnost, že pacient prodělá během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (obratle, humeru, distálního předloktí a proximálního femuru) a zlomeninu v oblasti proximálního femuru.

3.2.5 Metodika zjišťování antropometrických údajů.

Tělesná výška byla získána pomocí stadiometru. Tělesná hmotnost byla měřena pomocí kalibrované digitální váhy bez bot a v lehkém spodním oblečení.

3.2.6 Metodika zjišťování kostní denzitometrie a tělesného složení

Denzita kostního minerálu (BMD, Bone Mineral Density) byla měřena celotělově a v oblasti bederní páteře (L1–L4), celkového proximálního femuru, krčku femuru a v distální 1/3 radia pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA; denzitometr Discovery A, Hologic Inc, Waltham, MA, USA, software v. APEX 3,0. Pacientky byly měřeny na stejném denzitometru. Celotělový obsah kostního minerálu (BMC, Bone Mineral Content) a další parametry tělesného složení byly odečteny z celotělového měření. Referenční databáze NHANES III byla užita pro výpočet T skóre. (39) Podle kritérií stanovených Světovou zdravotnickou organizací byla diagnostikována osteopenie v případě, že BMD bederní páteře anebo proximálního femuru (celkový proximální femur nebo krček femuru) byla snížena v rozmezí mezi -1 až $-2,5$ směrodatné odchylky ($-2,5 > T \text{ skóre} < -1,0$) proti průměru u mladé zdravé populace. Osteoporóza byla diagnostikována v případě snížení BMD alespoň o $2,5$ směrodatné odchylky ($T \text{ skóre} \leq -2,5$) proti průměru u mladé zdravé populace. Databáze NHANES III byla užita také k výpočtu Z skóre celkového proximálního femuru.

Z DXA měření se dále dají získat informace o tělesném složení. Index tělesného tuku popisuje Fat Mass Index (FMI), udává se v kg/m^2 a vypočítá se jako poměr celkového tělesného tuku (kg) a výšky (m^2). Rozložení tělesného tuku popisuje poměr Trunk/Limb Fat Mass Ratio (T/L), vypočtený poměrem tuku v oblasti trupu a tuku v oblasti končetin. Rozložení tuku

v těle také popisuje poměr Android/Gynoid Ratio (A/G), který hodnotí množství tuku v oblasti břicha a hýždí. U poměru T/L a A/G platí, že čím více se jejich hodnota blíží hodnotě 1 (nebo ji převyšuje), dochází k zvýšenému ukládání tuku v oblasti břicha a trupu. Index svalové hmoty udává Lean Mass Index (LMI), který je vypočten poměrem celkové svalové hmoty (kg) a výšky (m^2) a udává se v jednotkách kg/m^2 .

3.2.7 Metodika zjišťování retrospektivních dat

Pro zjišťování vlivu léčby AI u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu na BMD a tělesné složení byla využita retrospektivní data z opakovaných DXA měření. Pacientky námi zkoumaného souboru byly měřeny na DXA před zahájením léčby AI a následně v pravidelných intervalech v prvním a druhém roce léčby. Do tohoto retrospektivního hodnocení vývoje BMD a tělesného složení byly zahrnuty pacientky splňující kritéria – postmenopauzální ženy s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených AI, u nichž se daly získat výsledky DXA měření v pravidelných ročních intervalech. Všem pacientkám byl rovněž rozdán náš dotazník o výživě.

3.2.8 Statistické zpracování dat

Pro statistické zpracování byly použity standardní statistické metody. Pro porovnání rozdílů v jednotlivých sledovaných parametrech mezi dvěma skupinami byl využit t-test. Retrospektivní data byla zpracována metodou ANOVA pro opakovaná měření (RM ANOVA) s následnou korekcí pro mnohonásobné porovnávání (Bonferroni t-test). Výpočty byly provedeny v programu Excel (průměr, směrodatná odchylka, medián, min, max) a v programu SigmaStat (verze 3,5; Jandel Scientific, USA).

3.3 Výsledky

3.3.1 Popis zkoumaného souboru

Bylo osloveno celkem 65 pacientek, které splňovaly vstupní kritéria zařazení do výzkumu. Dotazník odevzdalo celkem 30 žen, z toho 5 dotazníků nemohlo být hodnoceno pro nedostatečné vyplnění. Do vlastní analýzy bylo zapojeno celkem 25 žen, které dostatečně vyplnily dotazník a třídení jídelníček.

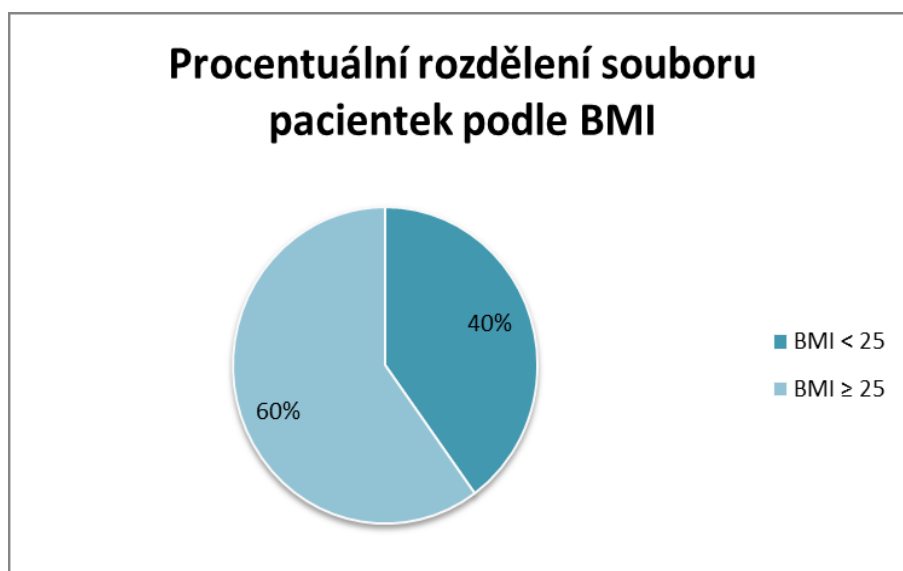
Průměrný věk těchto 25 pacientek v době výzkumu byl 69,4 let. Průměrná výška pacientek byla 161,5 cm, průměrná hmotnost 68,5 kg a průměrné BMI 26,4 kg/m^2 . Průměrná doba od menopauzy (YSM – years since menopause) u tohoto souboru žen činí 19,3 let. Pro větší přehlednost jsou průměrné hodnoty společně se směrodatnými odchylkami (SD) a s minimálními (MIN), maximálními (MAX) a středními hodnotami (MEDIAN) zkoumaného souboru uvedeny také v tabulce 16.

Tabulka 16 Celková charakteristika souboru pacientek

Hodnoty vybraných parametrů popisující soubor 25 pacientek				
	Průměrná hodnota ± SD	MAX	MIN	MEDIAN
Věk (roky)	69,4 ± 6,7	83	56	70
Výška (cm)	161,5 ± 5,4	170	150	161
Váha (kg)	68,5 ± 8,5	93	54	66,5
BMI (kg/m ²)	26,4 ± 3,4	33,8	20,1	25,9
YSM (roky)	19,3 ± 6,6	34	7	19

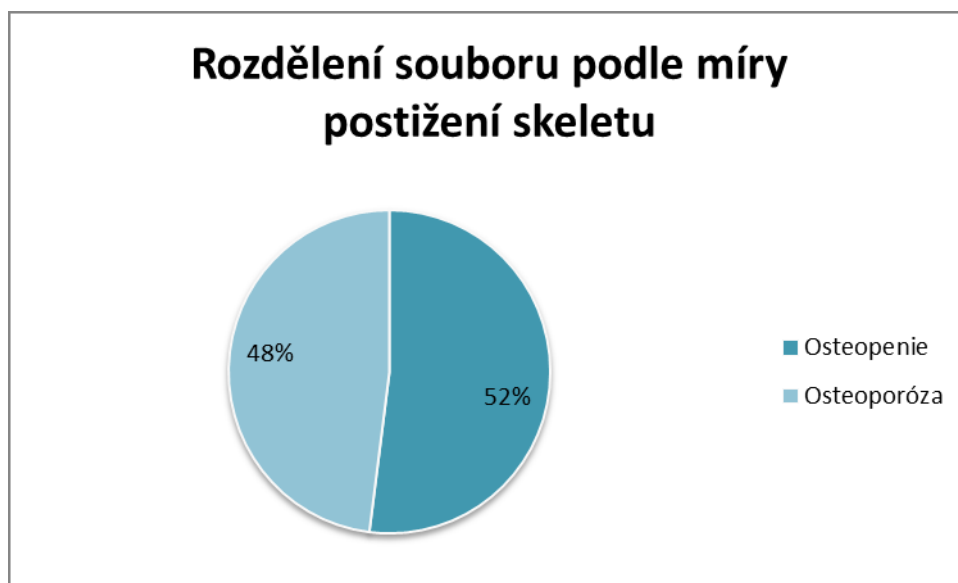
Tato skupina 25 žen byla následně rozdělena podle dvou kritérií na dvě skupiny. První kritérium rozdělení pacientek bylo podle hodnot BMI na pacientky s normální hmotností (BMI < 25) a s nadváhou či obezitou (BMI ≥ 25). Žen s BMI < 25 je v našem souboru 10 a s BMI ≥ 25 je 15. Procentuální rozdělení souboru pacientek podle BMI je uvedeno v grafu 1.

Graf 1 Rozdělení souboru pacientek podle BMI



Dále bylo těchto 25 pacientek rozděleno na základě měření BMD a T-skóre (uvedeno v tabulce 1) na skupinu s osteopenií a skupinu s osteoporózou. Podle T-skóre se 13 pacientek řadí do skupiny s osteopenií a 12 do skupiny s osteoporózou. Procentuální rozdělení pacientek podle míry postižení skeletu je graficky znázorněno v grafu 2.

Graf 2 Rozdělení souboru podle míry postižení skeletu



3.3.2 Hypotéza 1

Jak je popsáno v teoretické části, je jedním z rizikových faktorů vzniku osteoporózy nedostatečný příjem vápníku, proto byl také hodnocen příjem vápníku z potravy a porovnán u těchto dvou skupin pacientek. V tabulce 17 jsou uvedeny hodnoty skutečného příjmu vápníku u pacientek s BMI < 25 a s BMI ≥ 25. Procentuální vyjádření tohoto příjmu vzhledem k doporučené hodnotě 1200 mg/den je pro obě skupiny žen uvedeno v tabulce 18. Porovnání průměrných hodnot příjmu vápníku v mg u obou skupin je uvedeno v grafu 3. V grafu 4 je uveden a porovnán procentuální příjem vápníku obou skupin vzhledem k doporučené hodnotě – tedy 100 %.

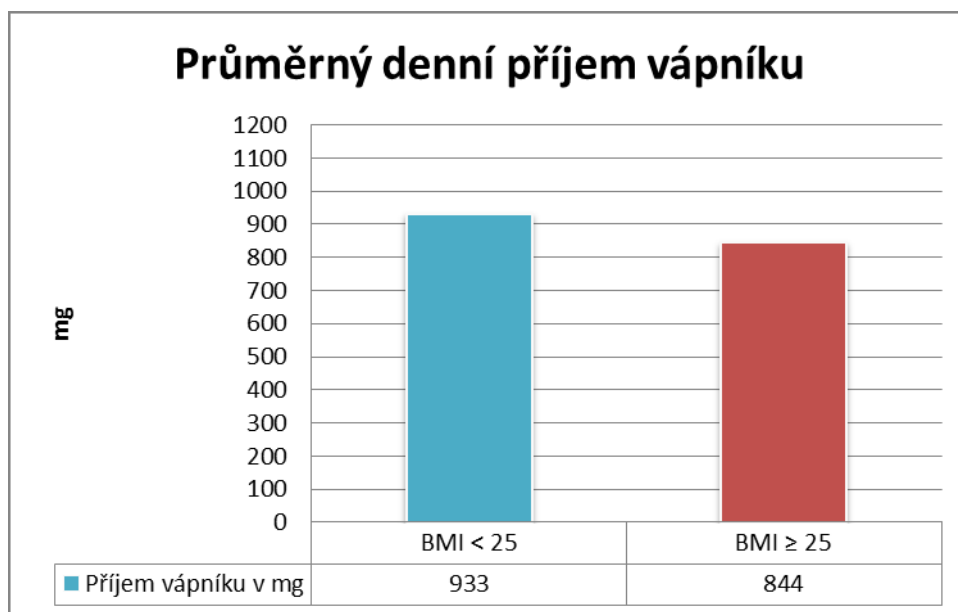
Tabulka 17 Příjem vápníku u obou skupin žen rozdělených podle BMI

	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIAN
Příjem vápníku (g) u BMI < 25	933 ± 282,8	1463	492	898
Příjem vápníku (g) u BMI ≥ 25	844 ± 254,3	1585	532	779

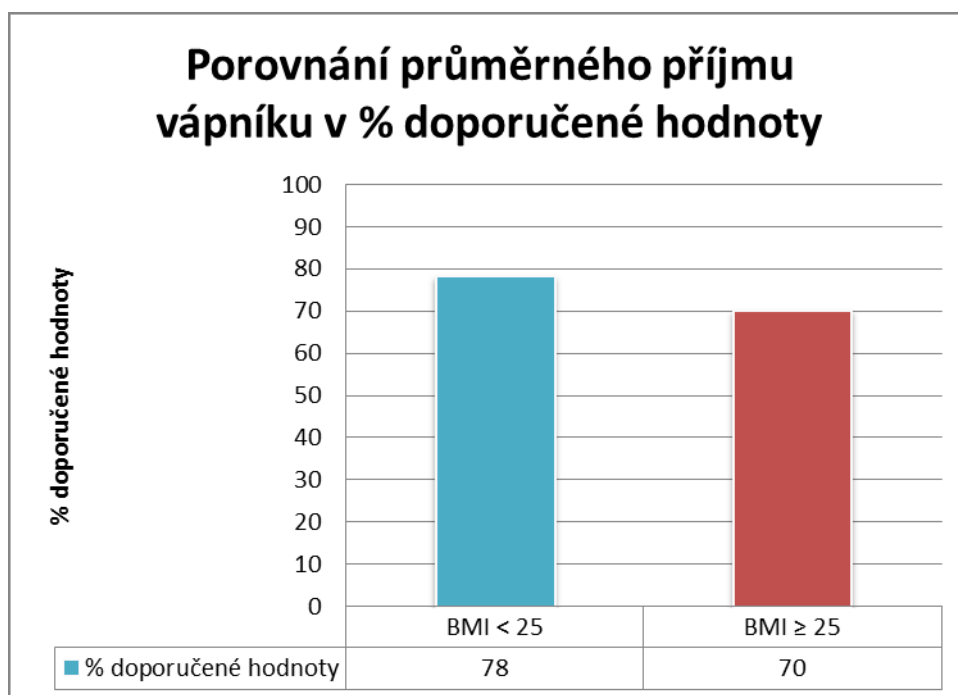
Tabulka 18 Procentuální příjem vápníku u obou skupin žen rozdělených podle BMI

	Průměr	MAX	MIN	MEDIAN
Příjem Ca oproti doporučeným hodnotám u BMI < 25	78%	122%	41%	84%
Příjem Ca oproti doporučeným hodnotám u BMI ≥ 25	70%	132%	44%	63%

Graf 3 Průměrný denní příjem vápníku



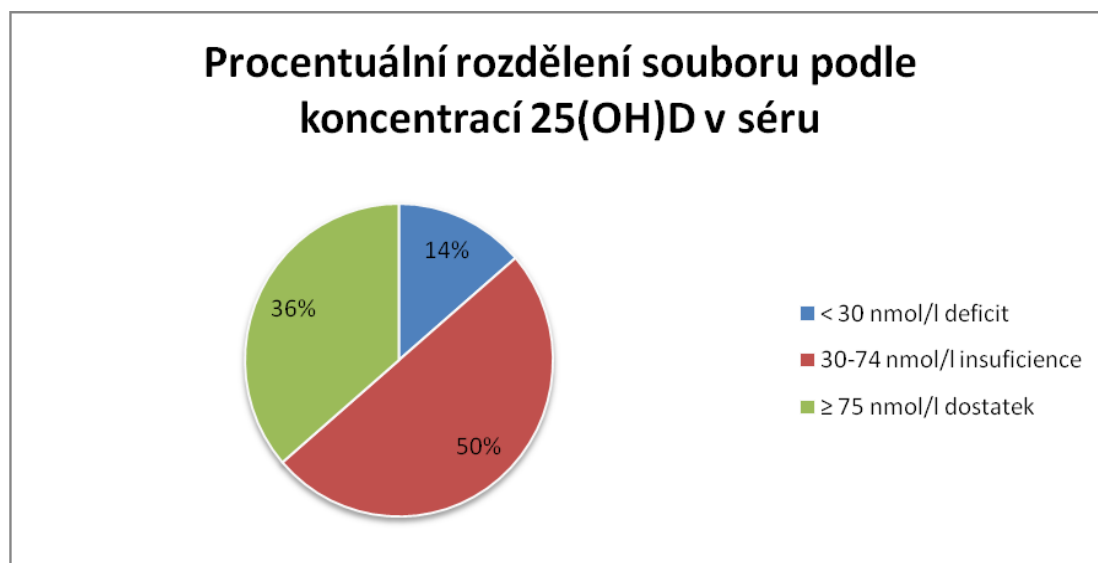
Graf 4 Porovnání průměrného příjmu vápníku v % doporučené hodnoty



Z grafů 3 a 4 vyplývá, že ani jedna skupina pacientek nemá dostatečný příjem vápníku z potravy. Vyšší příjem vápníku mají pacientky s BMI < 25, které přijímají průměrně 933 mg vápníku denně. Přijímají tak 78 % doporučeného příjmu vápníku. Pacientky ze skupiny s BMI ≥ 25 mají průměrný příjem vápníku 844 mg/den, což odpovídá 70 % doporučeného denního příjmu. Rozdíly mezi skupinami ale nebyly statisticky významné (t-test, $p = 0,549$).

Referenční rozmezí sérových hodnot 25(OH)D jsou uvedeny výše v tabulce 15. V našem zkoumaném souboru byly dohledány sérové hladiny 25(OH)D u 22 pacientek. V grafu 5 je uvedeno rozdělení souboru pacientek z hlediska sérových koncentrací 25(OH)D.

Graf 5 Procentuální rozdělení souboru podle koncentrací 25(OH)D v séru



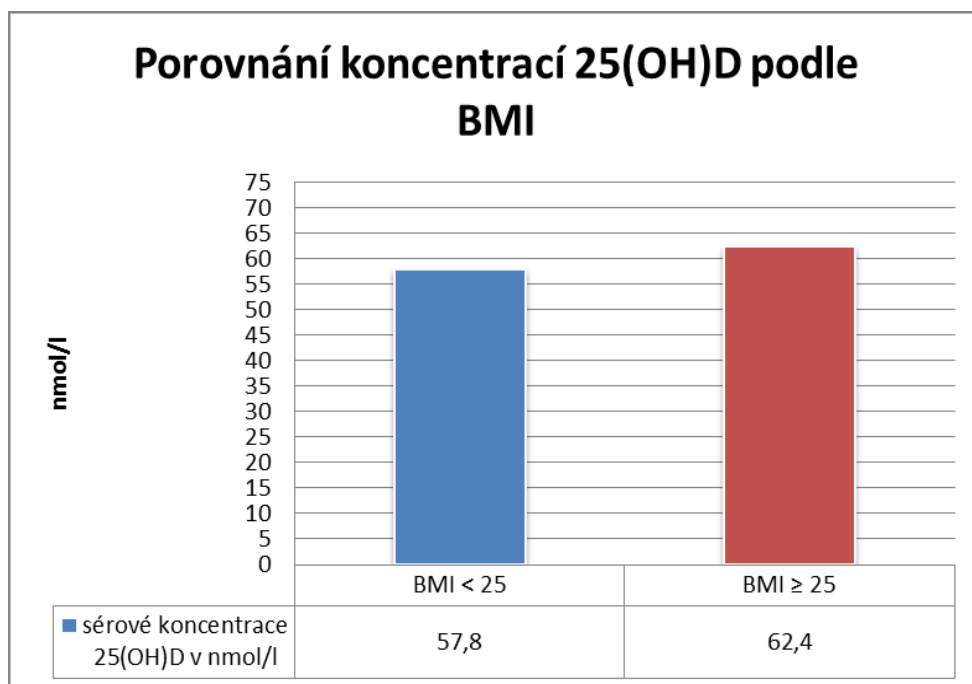
Z grafu 5 vyplývá, že 14 % žen má velmi nízké koncentrace 25(OH)D v séru (deficit vitamínu D) a 50 % pacientek má koncentrace 25(OH)D v séru mezi hodnotami 30 – 74 nmol/l (insuficience vitamínu D).

V tabulce 19 jsou uvedeny zjištěné hodnoty koncentrací 25(OH)D v séru u skupiny pacientek s BMI < 25 a s BMI ≥ 25. Průměrné hodnoty koncentrace 25(OH)D v séru jsou pro lepší přehlednost uvedeny v grafu 6.

Tabulka 19 Koncentrace 25(OH)D v nmol/l

	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIAN
BMI < 25	57,8 ± 41,9	154	10	54,38
BMI ≥ 25	62,4 ± 25,7	103,75	33,5	56,9

Graf 6 Porovnání koncentrací 25(OH)D podle BMI



Z porovnání průměrných hodnot 25(OH) D v séru u jednotlivých skupin pacientek vyplývá, že ani jedna skupina není dostatečně zásobena vitamínem D. Pacientky s BMI < 25 mají průměrnou hodnotu 25(OH)D v séru 57,8 nmol/l. Pacientky s BMI ≥ 25 mají tuto průměrnou hodnotu o něco vyšší (62,4 nmol/l), avšak také nedostatečnou. Známkou dostatečného zásobení organismu by bylo dosažení průměrných hodnot 25(OH) D v séru ≥ 75 nmol/l.

Příjem vápníku byl dále hodnocen a porovnáván po rozdělení našeho zkoumaného souboru z hlediska osteoporózy a osteopenie. Náš soubor čítá 25 pacientek, a jak je uvedeno v grafu 2, má 52 % z nich osteopenii a 48 % osteoporózu. Jelikož se nedostatečný příjem vápníku řadí mezi jeden z rizikových faktorů vzniku osteoporózy, předpokládáme u skupiny pacientek s osteoporózou nižší příjem vápníku ze stravy, než u pacientek s osteopenií. V tabulce 20 jsou uvedeny hodnoty skutečného příjmu vápníku u pacientek s osteopenií a osteoporózou a procentuální vyjádření tohoto příjmu vzhledem k doporučené hodnotě 1200 mg/den je u obou sledovaných skupin uvedeno v tabulce 21.

Tabulka 20 Příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou

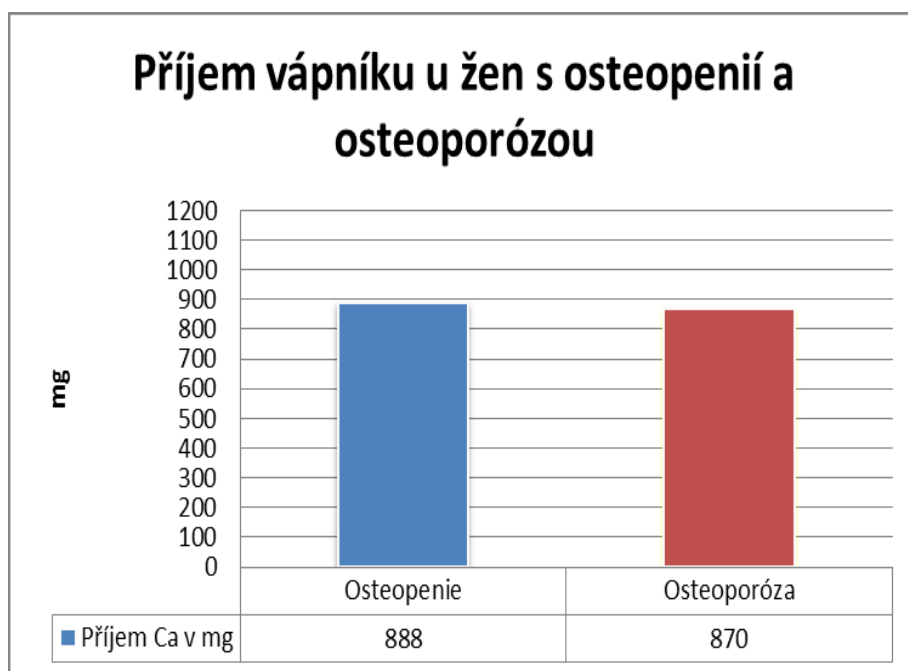
	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIAN
Příjem Ca (g) u žen s osteopenií	888 ± 334,66	1585	532	731
Příjem Ca (g) u žen s osteoporózou	870 ± 207,16	1208	492	786

Tabulka 21 Procentuální příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou

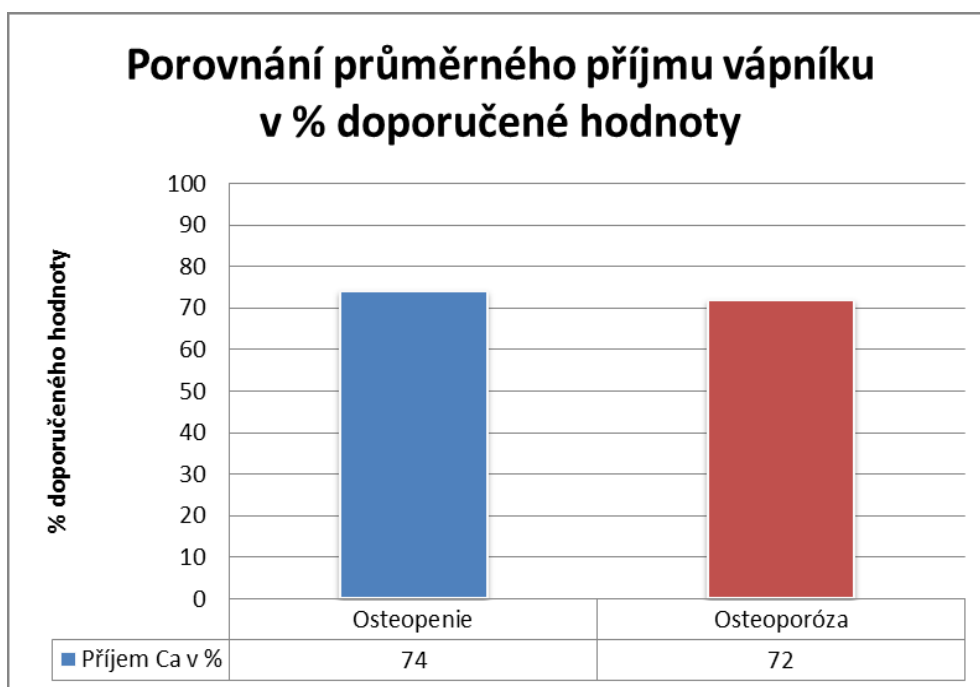
	Průměr	MAX	MIN	MEDIAN
Příjem Ca oproti doporučeným hodnotám u žen s osteopenií	74%	132%	44%	61%
Příjem Ca oproti doporučeným hodnotám u žen s osteoporózou	72%	101%	44%	66%

Porovnání průměrného příjmu vápníku v mg u obou skupin je uvedeno v grafu 7. V grafu 8 je uveden a porovnán průměrný příjem vápníku v procentech vzhledem k doporučené hodnotě – tedy 100 %.

Graf 7 Průměrný příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou



Graf 8 Porovnání průměrného příjmu vápníku u žen s osteoporózou a osteopenií v % doporučené hodnoty



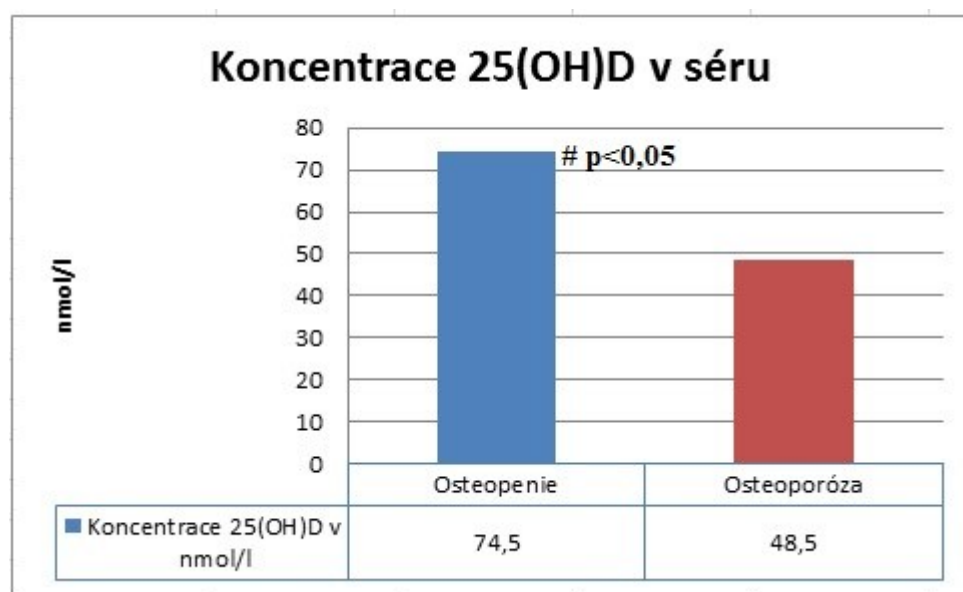
Z rozboru jídelníčku obou sledovaných skupin vyplývá, že ani jedna skupina nemá dostatečný příjem vápníku z potravy. Z grafů 7 a 8 vyplývá, že ženy s osteopenií přijímají průměrně 888 mg/den, což odpovídá 74 % doporučené denní dávky. Skupina žen s osteoporózou má průměrný denní příjem vápníku o něco nižší (870 mg/den), což odpovídá 72 % doporučené denní dávky vápníku. Tento rozdíl není statisticky významný. Nedostatečný příjem vápníku u tohoto souboru žen může být jedním z faktorů, který negativně ovlivňuje kostní metabolismus.

Mezi další faktory, které negativně ovlivňují kostní metabolismus, se řadí nízké koncentrace 25(OH)D v séru. Sérové koncentrace 25(OH)D jsou odrazem zásobení organismu vitamínem D. Referenční rozmezí hodnot 25(OH)D v séru jsou uvedena v tabulce 15. Údaje o sérových koncentracích 25(OH)D máme u 22 pacientek, které jsme rozdělili do dvou skupin podle osteopenie a osteoporózy. Zjištěné údaje o koncentraci 25(OH)D v séru u obou skupin pacientek jsou shrnuty v tabulce 22. Pro větší přehlednost je toho porovnání zobrazeno také v grafu 9.

Tabulka 22 Sérové koncentrace 25(OH)D v nmol/l

	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIAN
Osteopenie	74,5 ± 36,2	154	33,5	63,05
Osteoporóza	48,5 ± 26,49	94,5	10	42,95

Graf 9 Porovnání koncentrací 25(OH)D v séru



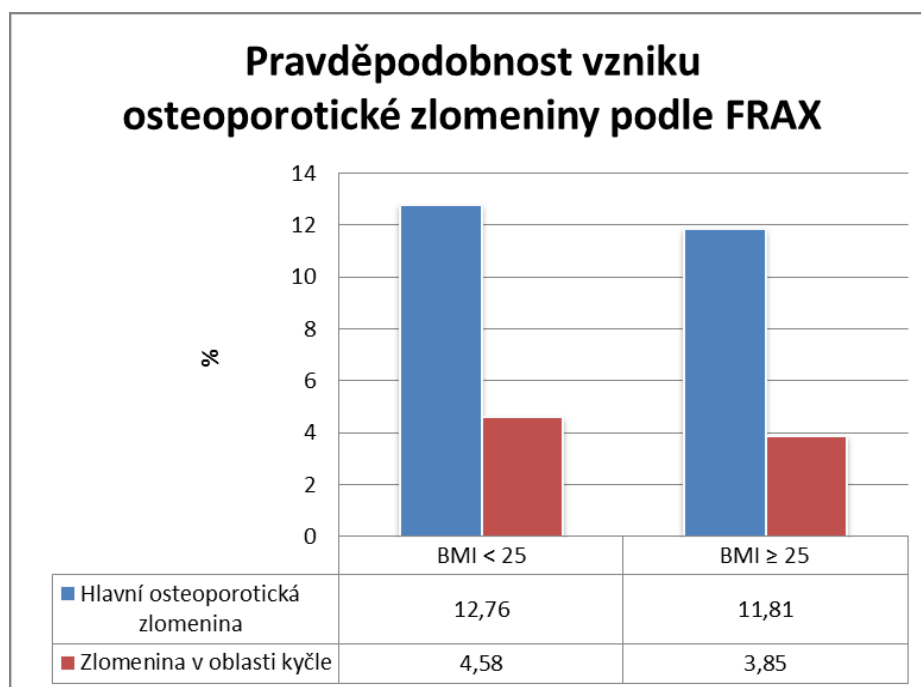
Z grafu 9 vyplývá, že ani jedna skupina nemá dostatečné koncentrace 25(OH)D v séru. Skupina pacientek s osteopenií má průměrnou hodnotu 25(OH)D v séru 74,46 nmol/l. Dosahují tedy téměř hodnoty 75 nmol/l, která je hranicí pro dostatek vitamínu D v organismu. Oproti tomu skupina žen s osteoporózou má průměrnou hodnotu koncentrace 25(OH)D 48,5 nmol/l, tedy o 29,5 nmol/l méně, než je doporučeno. Rozdíly mezi skupinami jsou statisticky významné ($p < 0,05$). Ženy s osteoporózou tedy mají nižší zásobením organismu vitamínem D, než je tomu u žen s osteopenií.

Na základě informací odebraných z dotazníku rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin, který je součástí zdravotnické dokumentace, byla u každé pacientky vypočtena desetiletá pravděpodobnost prodělání osteoporotické zlomeniny na základě algoritmu FRAX. Po rozdělení souboru pacientek podle BMI byly hodnoty z FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=cz>) pro každou skupinu zprůměrovány a zaznamenány do tabulky 23. Algoritmus FRAX zvažuje věk, váhu, výšku, předchozí zlomeniny, zlomeninu proximálního femuru u rodičů, nikotinismus, příjem alkoholu ≥ 24 -30 g/d, onemocnění revmatoidní artritidou a jiné sekundární příčiny osteoporózy, léčbu glukokortikoidy a hodnotu BMD (g/cm^2) v krčku femuru. Desetiletá průměrná pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny u skupiny pacientek rozdělených podle BMI je uvedena v tabulce 23 společně se směrodatnými odchylkami, maximem, minimem a mediánem.

Tabulka 23 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX

BMI < 25	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIÁN
Hlavní osteoporotická zlomenina (%)	12,76 ± 5,64	25	5,5	13
Zlomenina v oblasti kyčle (%)	4,58 ± 3,32	13	1,4	4,3
BMI ≥ 25				
Hlavní osteoporotická zlomenina (%)	11,81 ± 6,36	27	4,5	11
Zlomenina v oblasti kyčle (%)	3,85 ± 3,37	13	0,3	2,7

V grafu 10 je znázorněno porovnání desetiletého rizika vzniku osteoporotické zlomeniny u skupiny patientek s BMI < 25 a BMI ≥ 25. Z grafu 10 vyplývá, že obě skupiny jsou v přibližně ve stejném riziku vzniku zlomeniny. Patientky s BMI < 25 mají pravděpodobnost vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny o 0,95 % vyšší, než skupina patientek s BMI ≥ 25. Pravděpodobnost vzniku zlomeniny v kyčli mají patientky s BMI < 25 o 0,73 % vyšší než patientky s BMI ≥ 25. Tyto rozdíly nejsou statisticky významné.

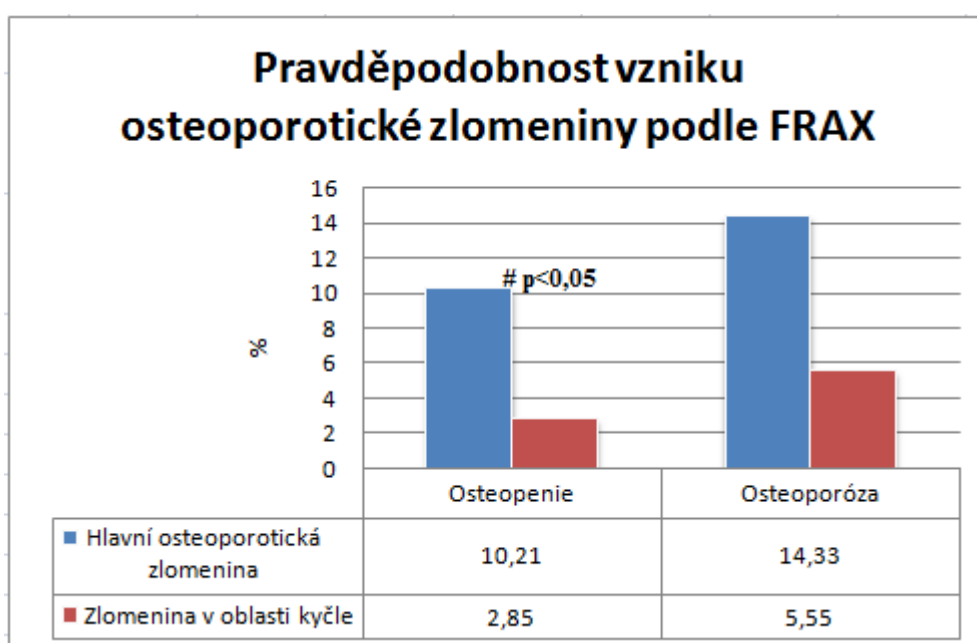
Graf 10 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX

Zhodnocení rizika desetileté pravděpodobnosti vzniku osteoporotické zlomeniny jsme hodnotili i po rozdělení našeho souboru z hlediska osteoporózy a osteopenie (viz. výše). Průměrné hodnoty včetně SD, maxima, minima a mediánu jsou pro obě skupiny shrnuty v tabulce 24. Průměrné hodnoty desetileté pravděpodobnosti vzniku zlomeniny vypočtené algoritmem FRAX jsou pro skupinu žen s osteopenií a osteoporózou znázorněny a porovnány v grafu 11.

Tabulka 24 Pravděpodobnost vzniku zlomeniny podle FRAX

Osteopenie	Průměr ± SD	MAX	MIN	MEDIÁN
Hlavní osteoporotická zlomenina (%)	10,21 ± 4,09	19	4,5	10
Zlomenina v oblasti kyčle (%)	2,85 ± 1,93	7,2	0,3	2,6
Osteoporóza				
Hlavní osteoporotická zlomenina (%)	14,33 ± 7,11	27	5,5	13,5
Zlomenina v oblasti kyčle (%)	5,55 ± 3,98	13	1,4	4,9

Graf 11 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX



U žen s osteopenií byla zjištěna desetiletá pravděpodobnost vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny 10,21 % a zlomeniny v oblasti kyčle 2,85 %. U žen s BMI s osteoporózou je tato pravděpodobnost vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny 14,33 % a v oblasti kyčle 5,55 %. Rozdíly mezi skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$).

3.3.3 Hypotéza 2

V hypotéze 2 jsme se domnívali, že stav výživy nepříznivě ovlivňuje kostní metabolismus (BMD) a tělesné hmoty (BMI) u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy.

Souboru 25 pacientek byl rozdělen podle BMI, jak je uvedeno kapitole 3.2.7. na skupinu s BMI < 25 a s BMI \geq 25 a byly porovnány jejich stravovací návyky. U každé skupiny byl vypočten průměrný doporučený denní příjem energie v kJ, bílkovin, tuků, sacharidů a vlákniny v gramech. Doporučený příjem vlákniny činí 30 g/den. Tyto údaje jsou pro obě skupiny uvedeny v tabulce 25 společně se směrodatnými odchylkami, maximem, minimem a mediánem.

Tabulka 25 Doporučené hodnoty příjmu energie a makronutrientů rozdělených podle BMI

	Průměr \pm SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	BMI < 25	BMI \geq 25	BMI < 25	BMI \geq 25	BMI < 25	BMI \geq 25	BMI < 25	BMI \geq 25
Doporučený příjem energie (kJ)	6921 \pm 450,7	7164 \pm 454,1	7389	8216	5902	6572	7057	7168
Doporučený bílkovin (g)	61 \pm 4,1	63 \pm 3,9	65	72	52	58	62	63
Doporučený příjem tuků (g)	54 \pm 3,5	57 \pm 3,6	58	65	47	52	54	57
Doporučený příjem sacharidů (g)	224 \pm 14,7	232 \pm 14,9	239	266	191	213	229	232

U obou skupin byl zjištěn průměrný skutečný denní příjem energie (v kJ) a dále průměrný denní příjem bílkovin, tuků, sacharidů a vlákniny v gramech. Tabulka 26 shrnuje tyto průměrné skutečné hodnoty společně se směrodatnými odchylkami, maximem, minimem a mediánem u pacientek s BMI < 25 a BMI \geq 25.

Tabulka 26 Skutečné hodnoty příjmu energie a makronutrientů rozdělených podle BMI

	Průměr ± SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25
Skutečný příjem energie (kJ)	6705 ± 1698,7	7924 ± 1323,7	8772	9890	3793	5435	6795	8027
Skutečný příjem bílkovin (g)	76 ± 22,3	72 ± 15,1	112	99	48	47	72	69
Skutečný příjem tuků (g)	62 ± 13,3	67,9 ± 14,4	81	92	37	44	59	66
Skutečný příjem sacharidů (g)	180 ± 53,5	231 ± 46,8	246	294	93	166	187	223
Skutečný příjem vlákniny (g)	17 ± 5,1	21 ± 6,4	25	33	11	12	16	19

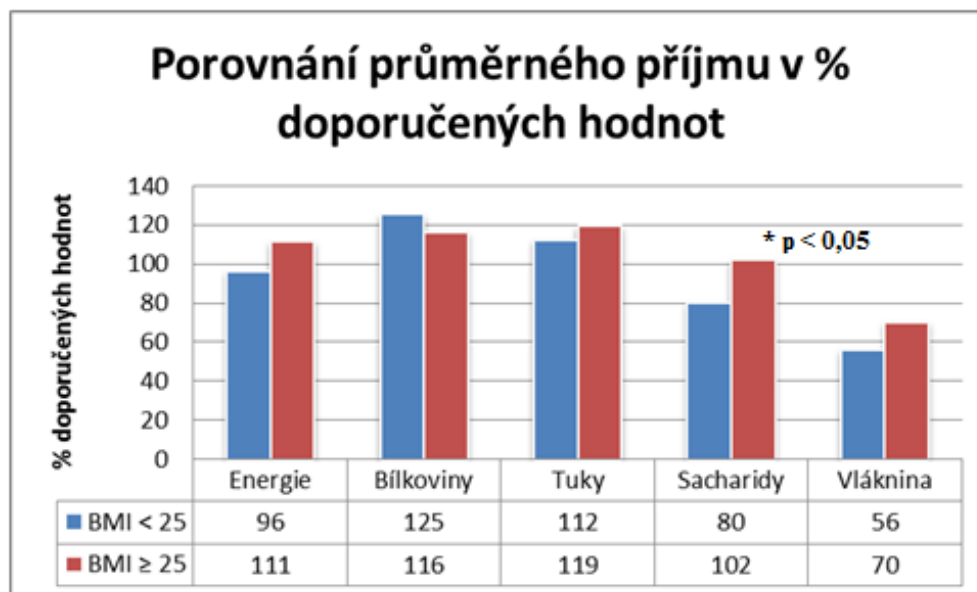
Hodnoty doporučeného příjmu jsou brány jako 100 % a jsou k nim vztaženy hodnoty skutečného průměrného příjmu pacientek obou skupin. Procentuální plnění doporučených dávek jednotlivými skupinami jsou uvedeny v tabulce 27.

Tabulka 27 Průměrný příjem energie a makronutrientů v % doporučených hodnot rozdělných podle BMI

	Průměr + SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25	BMI < 25	BMI ≥ 25
Příjem energie	96%	111%	123%	142%	64%	77%	101%	111%
Příjem bílkovin	125%	116%	180%	165%	80%	80%	79%	113%
Příjem tuků	112%	119%	142%	160%	79%	79%	109%	121%
Příjem sacharidů	80%	102%	118%	136%	42%	70%	84%	111%
Příjem vlákniny	56%	70%	83%	110%	37%	40%	54%	63%

Průměrné hodnoty v procentech skutečného příjmu energie a makronutrientů jsou pro porovnání zobrazeny v grafu 12.

Graf 12 Porovnání průměrného příjmu v % doporučených hodnot podle BMI



Z grafu 12 vyplývá, že průměrný energetický příjem patientek s BMI < 25 je o 4 % nižší, než doporučený energetický příjem, naopak u patientek s BMI ≥ 25 průměrný energetický příjem převyšuje doporučenou hodnotu o 11 %. Příjem bílkovin je u obou skupin vyšší než doporučen příjem u skupiny s BMI < 25 o 25 % a u skupiny s BMI ≥ 25 a 16 %. Příjem tuků. Příjem tuků je v obou případech také zvýšený a to o 12 % u skupiny s BMI < 25 a o 19 % u skupiny s BMI ≥ 25. Příjem sacharidů u skupiny s BMI < 25 odpovídá 80 % jejich doporučeného příjmu a u skupiny s BMI ≥ 25 o 2 % převyšuje doporučenou hodnotu. Příjem vlákniny je v obou případech nedostatečný, kdy skupina patientek s BMI < 25 přijímá v průměru o 44 % vlákniny méně, než je doporučena hodnota a skupina patientek s BMI ≥ 25 přijímá o 30 % méně, než je doporučeno. Při porovnání obou skupin patientek byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze mezi příjmem sacharidů (t-test, $p = 0,021$) znázorněný v grafu 3.

Toto porovnání nám potvrzuje předpoklad, že pacientky s BMI ≥ 25, tedy s nadváhou či obezitou, mají v průměru vyšší denní energetický příjem, přesto že rozdíl nedosahoval statistické významnosti ($p = 0,075$). Statisticky významný nám vyšel pouze zvýšený příjem sacharidů u patientek s BMI ≥ 25. Vyšší, avšak statisticky nevýznamný, pozorujeme i příjem tuků u žen s BMI ≥ 25. Příjem bílkovin je naopak navýšen u skupiny patientek s BMI < 25, ale nedosahuje statisticky významných hodnot. Příjem vlákniny ani u jedné ze sledovaných skupin neodpovídá doporučeným hodnotám. U žen s BMI < 25 je průměrný příjem vlákniny velice nízký a odpovídá 56 % doporučené dávky.

Z tohoto porovnání vyplývá, že ženy s BMI < 25 mají lepší stravovací návyky. Nepřevyšují doporučené množství energetického příjmu, mají vyšší příjem bílkovin, což se považuje za protektivní faktor vzniku osteoporózy a přijímají méně tuků oproti druhé skupině s vyšším BMI. Nedostatečný je u pacientek s BMI < 25 příjem sacharidů.

Po vyhodnocení stravovacích zvyklostí pacientek z hlediska zdraví kostní tkáně, kdy nás zajímá převážně dostatečný příjem bílkovin, nebyl ani u jedné skupiny zjištěn jejich nedostatek. V případě skupiny s BMI < 25 byl doporučený příjem B převýšen o 25 % a u žen s BMI ≥ 25 o 16 %.

Z nutričního hlediska jsme dále porovnávali náš soubor podle rozdělení na skupinu žen s osteopenií (dále soubor 1) a osteoporózou (dále soubor 2), jak je zobrazeno výše v grafu 2. Z grafu 2 v kapitole 3.2.7 vyplývá, že v kategorii osteopenie se nachází 52 % žen a v pásmu osteoporózy 48 % žen. U těchto dvou skupin pacientek byl vypočten průměrný doporučený denní příjem energie v kJ, bílkovin, tuků, sacharidů a vlákniny v gramech. Tyto údaje jsou pro obě skupiny žen uvedeny v tabulce 28. Doporučené hodnoty denního příjmu vlákniny jsou pro obě skupiny stejné, tedy 30 g vlákniny za den.

Tabulka 28 Doporučené hodnoty příjmu energie a makronutrientů souboru 1 a 2

	Průměr ± SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	Soubor* 1	Soubor** 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2
Doporučený příjem energie (kJ)	7047 ± 542	7089 ± 419,88	8216	7898	5902	6468	7064	7169
Doporučený příjem bílkovin (g)	62 ± 4,73	62 ± 3,87	72	70	52	57	62	63
Doporučený příjem tuků (g)	55 ± 4,29	55,92 ± 3,39	65	62	47	51	55	57
Doporučený příjem sacharidů (g)	228 ± 17,67	229 ± 13,86	266	256	191	209	229	232

*soubor 1 (ženy s osteopenií), ** soubor 2 (ženy s osteoporózou)

U obou skupin byl zjištěn průměrný skutečný denní příjem energie (v kJ) a dále průměrný denní příjem bílkovin, tuků, sacharidů a vlákniny v gramech. Tabulka 29 shrnuje tyto průměrné skutečné hodnoty společně se směrodatnými odchylkami, maximem, minimem a mediánem u pacientek s osteopenií (soubor 1) a u pacientek s osteoporózou (soubor 2).

Tabulka 29 Skutečný příjem energie a makronutrientů souboru 1 a 2

	Průměr ± SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	Soubor* 1	Soubor** 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2
Skutečný příjem energie (kJ)	8002 ± 1673	6824 ± 1408,19	9357	9890	3793	4939	8712	6560
Skutečný bílkovin (g)	82 ± 20,05	65 ± 13,74	112	88	50	47	85	64
Skutečný příjem tuků (g)	68 ± 16,61	63 ± 12,16	89	92	37	48	71	59
Skutečný příjem sacharidů (g)	223 ± 57,83	197 ± 54,3	294	284	93	100	237	184,5
Skutečný příjem vlákniny (g)	22 ± 6,84	16 ± 3,85	33	25	12	11	24	16

*soubor 1 (ženy s osteopenií), ** soubor 2 (ženy s osteoporózou)

Hodnoty doporučeného příjmu jsou brány jako 100 % a jsou k nim vztaženy hodnoty skutečného příjmu souboru 1 a 2 v procentech. Průměrný příjem energie a makronutrientů v % doporučených hodnot rozdělných podle postižení skeletu na soubor 1 (s osteopenií) a na soubor 2 (s osteoporózou) jsou uvedeny v tabulce 30.

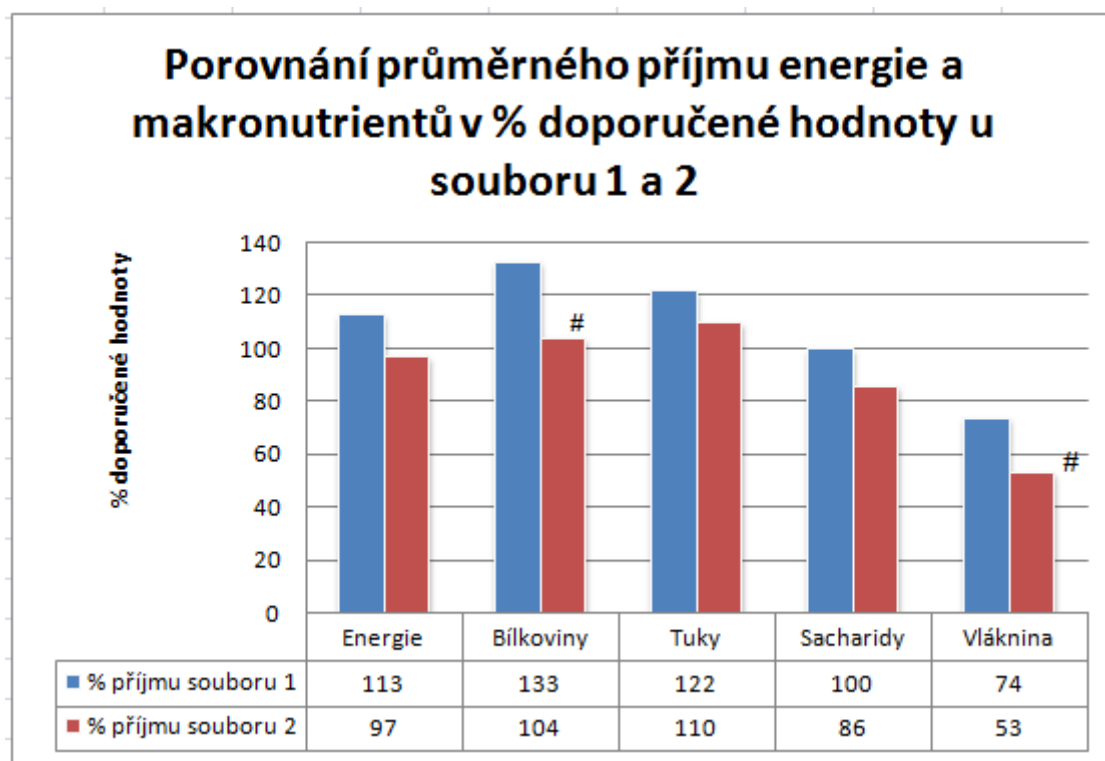
Tabulka 30 Příjem energie a makronutrientů v % doporučeného příjmu

	Průměr + SD		MAX		MIN		MEDIAN	
	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2	Soubor 1	Soubor 2
Příjem energie	113%	97%	142%	136%	64%	67%	119%	92%
Příjem bílkovin	133%	104%	180%	144%	81%	80%	129%	97%
Příjem tuků	122%	110%	152%	160%	79%	88%	134%	103%
Příjem sacharidů	100%	86%	136%	127%	49%	42%	104%	85%
Příjem vlákniny	74%	53%	110%	83%	40%	37%	80%	54%

*soubor 1 (ženy s osteopenií), ** soubor 2 (ženy s osteoporózou)

V grafu 13 je pak zobrazeno porovnání průměrného příjmu energie a makronutrientů v % doporučené hodnoty (100 %) v souboru 1 a 2.

Graf 13 Porovnání průměrného příjmu energie a makronutrientů u souboru 1 a 2



$p < 0,05$

Z grafu 13 vyplývá, že pacientky s osteopenií (soubor 1) mají vyšší příjem celkové energie (o 13 %), vyšší příjem bílkovin (o 33 %) a tuků (o 22 %) oproti námi doporučeným hodnotám. Příjem sacharidů se u této skupiny pacientek shoduje s námi doporučenými hodnotami, ale příjem vlákniny je o 26 % nižší, než je doporučeno. Ženy s osteoporózou (soubor 2) mají o 3 % snížený energetický příjem, o 4 % vyšší příjem bílkovin a o 10 % vyšší příjem tuků vzhledem k doporučeným hodnotám. Sacharidů přijímá tato skupina pacientek v průměru o 14 % méně, než je doporučeno, a s tím také může souviset i velice nízký příjem vlákniny, kdy přijímají pouze 53 % doporučené denní dávky. Po vyhodnocení jídelníčku nám vyplývá, že pacientky s osteopenií mají lepší stravovací návyky, než ženy s osteoporózou. Pacientky s osteopenií mají větší příjem bílkovin (o 33 %), který přesahuje doporučené denní dávky. Při porovnání obou skupin pacientek byly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami v příjmu bílkovin (významně vyšší u osteopenických žen, $P = 0,015$) a v příjmu vlákniny (významně nižší u osteoporotických žen, $P = 0,036$).

3.3.4 Hypotéza 3

Pro sledování retrospektivních dat u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu, léčených inhibitory aromatázy, jsme měli k dispozici denzitometrická měření od 25 pacientek. Část pacientek nedodala vyplněný dotazník o výživě, ale z retrospektivní analýzy nebyly vyřazeny.

Tyto pacientky byly sledovány po dobu 2 let, kdy docházely na pravidelné kontroly do Osteocentra 3. interní kliniky VFN. Během kontroly jim bylo provedeno DXA vyšetření, které hodnotí celotělovou kostní denzitu, denzitu v oblasti celkového proximálního femuru a krčku femuru a v oblasti bederní páteře a celotělové složení z hlediska množství svalové a tukové tkáně. První DXA měření proběhlo před zahájením léčby AI, další dvě měření pak proběhla po prvním a druhém roce léčby AI. Vybrané parametry popisující celý soubor 25 patientek jsou uvedeny v tabulce 31 v průměrných hodnotách se směrodatnou odchylkou.

Tabulka 31 Vybrané parametry popisující celý soubor patientek

	Průměr	Směrodatná odchylka
Věk (roky)	61,82	7,23
Váha (kg)	66,76	11,17
Výška (cm)	159,66	5,78
BMI (kg/m²)	26,62	4,92
Věk menopauzy (roky)	50,44	5,18

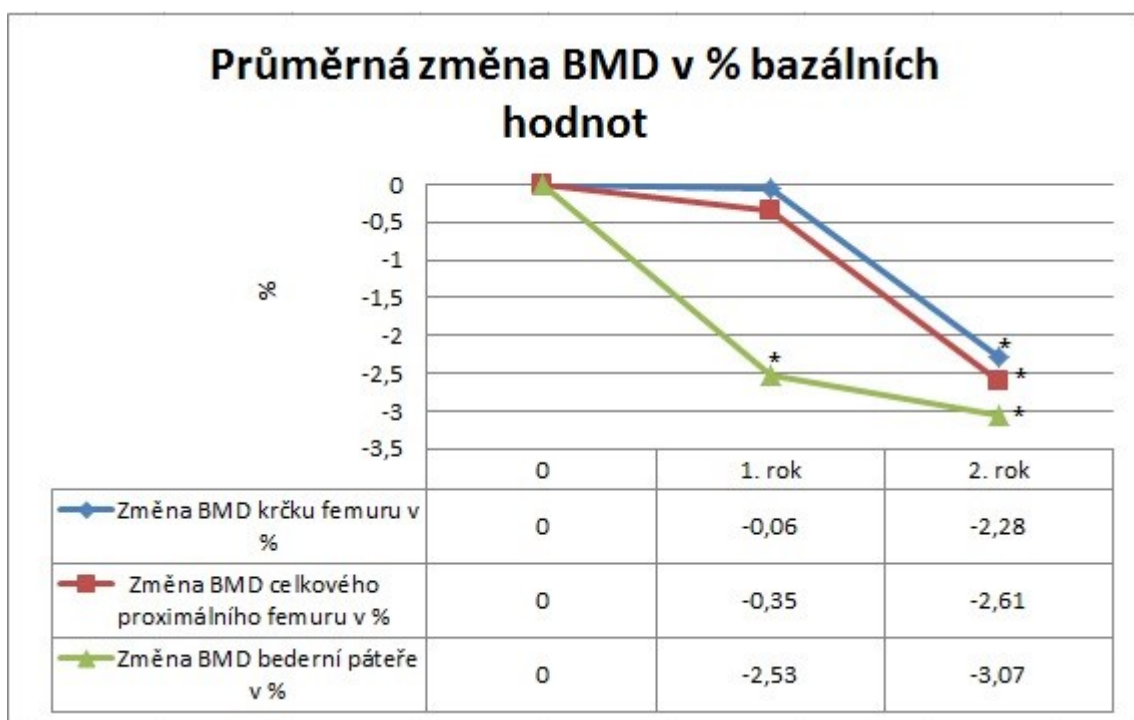
U celého souboru byly hodnoceny změny BMD v oblasti krčku femuru, celkového proximálního femuru a bederní páteře po prvním a druhém roce léčby AI. Průměrné změny BMD jsou uvedeny v tabulce 32.

Tabulka 32 Průměrná změna BMD v % bazálních hodnot v celém souboru

Změna BMD v %	1. rok		2. rok	
	průměr	SD	průměr	SD
BMD krčku femuru	-0,06	3,73	-2,28	5,46
BMD celkového proximálního femuru	-0,35	3,64	-2,61	3,79
BMD bederní páteře	-2,45	4,19	-2,43	5,95

Změny BMD v % bazálních hodnot jsou zobrazeny v grafu 14. Ve všech sledovaných místech skeletu došlo po dvou letech léčby AI k významnému poklesu BMD (RM ANOVA, $p < 0,05$). Statisticky významný je pokles BMD v bederní páteři byl zjištěn již po roce léčby (RM ANOVA, $p = 0,031$)

Graf 14 Průměrná změna BMD v % bazálních hodnot celého souboru



***p < 0,05**

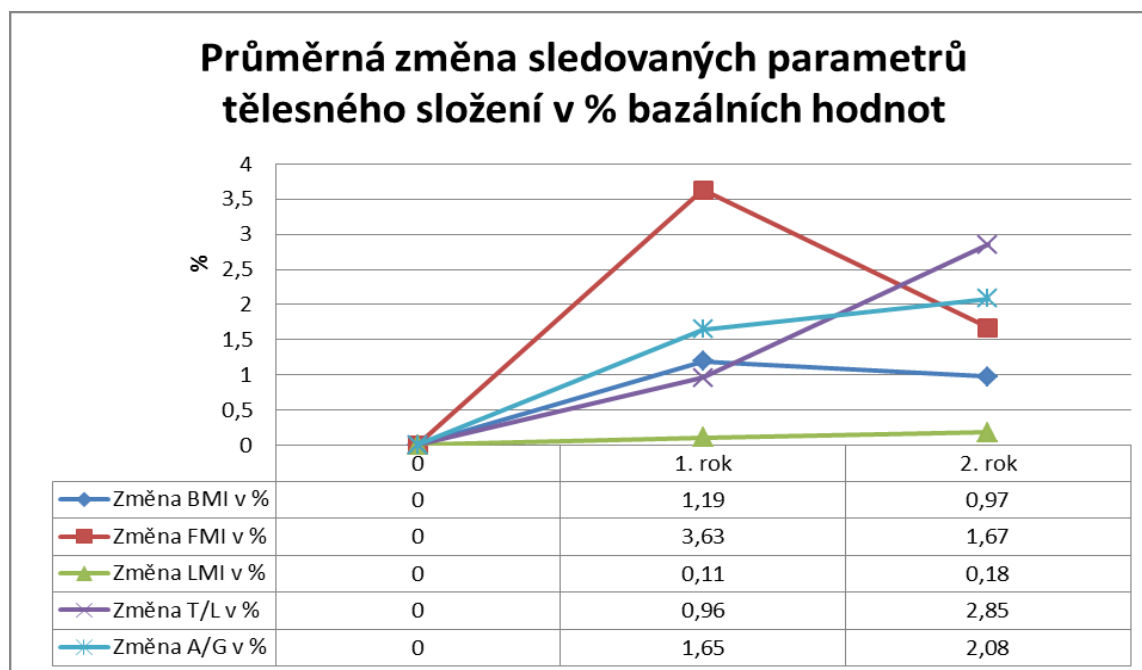
Dále byly zkoumány změny parametrů tělesného složení: BMI (váha zjišťovaná z přístroje DXA), množství celkové tukové hmoty (FMI), svalové hmoty (LMI), změny poměru Trunk/Limb Fat Mass Ratio (T/L) a změny poměru Android/Gynoid Ratio (A/G). Tyto změny po prvním a druhém roce léčby AI jsou zaznamenány v tabulce 33.

Tabulka 33 Průměrná změna sledovaných parametrů tělesného složení celého souboru

Změna tělesných parametrů v %	1. rok		2. rok	
	průměr	SD	průměr	SD
BMI	1,19	4,07	0,97	4,31
FMI	3,63	8,03	1,67	8,15
LMI	0,11	2,72	0,18	4,5
T/L	0,96	8,58	2,85	9,29
A/G	1,65	6,81	2,85	6,01

V grafu 15 jsou znázorněny průměrné změny sledovaných parametrů tělesného složení v % bazálních hodnot u celého souboru pacientek.

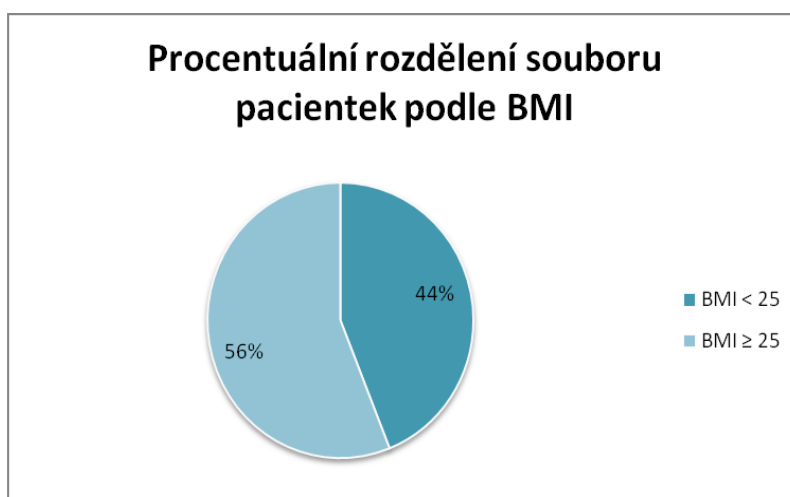
Graf 15 Průměrná změna sledovaných parametrů tělesného složení v % bazálních hodnot



U všech sledovaných parametrů v grafu 15 došlo během dvouleté léčby AI k nárůstu.

Soubor 25 pacientek jsme následně rozdělili podle BMI na dvě skupiny – skupinu s BMI < 25 a s BMI ≥ 25 vypočteným z váhy a výšky při prvním měření DXA. BMI < 25 mělo 11 žen a 14 žen mělo BMI ≥ 25. Procentuální rozdělení tohoto souboru pacientek podle BMI je uvedeno v grafu 16.

Graf 16 Procentuální rozdělení souboru podle BMI



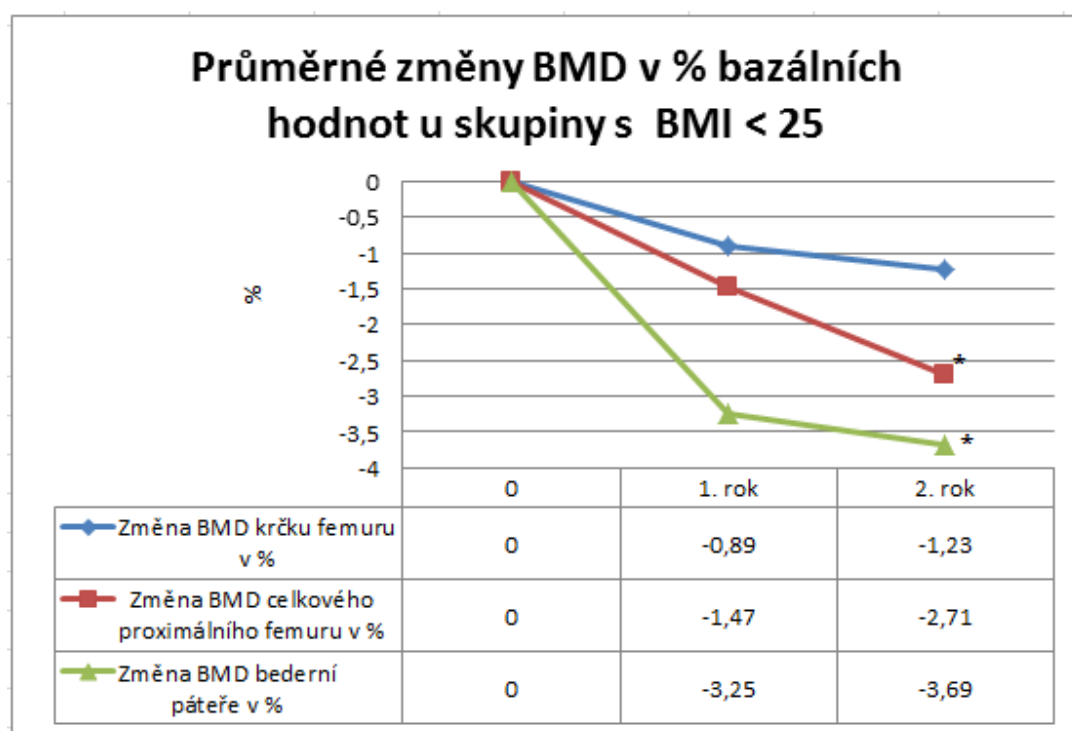
Obě skupiny byly porovnány z hlediska změny hodnot BMD v krčku femuru, celkového proximálního femuru a v oblasti bederní páteře. Dále jsme porovnávali změny některých parametrů tělesného složení podobně jako u celkového souboru (BMI, FMI, LMI, T/L a A/G).

V tabulce 34 jsou shrnuty průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u pacientek podle rozdílného BMI. V grafu 17 jsou znázorněny změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny pacientek s BMI < 25 po prvním a druhém roce léčby AI.

Tabulka 34 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot (rozdělení podle BMI)

	1. rok		2. rok	
Změna BMD v % u BMI < 25	průměr	SD	průměr	SD
BMD krčku femuru	-0,89	3,71	-1,23	3,46
BMD celkového proximálního femuru	-1,47	2,15	-2,71	3,33
BMD bederní páteře	-3,08	3,66	-2,17	5,33
Změna BMD v % u BMI ≥ 25	průměr	SD	průměr	SD
BMD krčku femuru	0,59	3,76	-3,18	6,73
BMD celkového proximálního femuru	0,53	4,36	-2,52	4,27
BMD bederní páteře	-1,97	4,65	-2,66	6,66

Graf 17 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny s BMI < 25



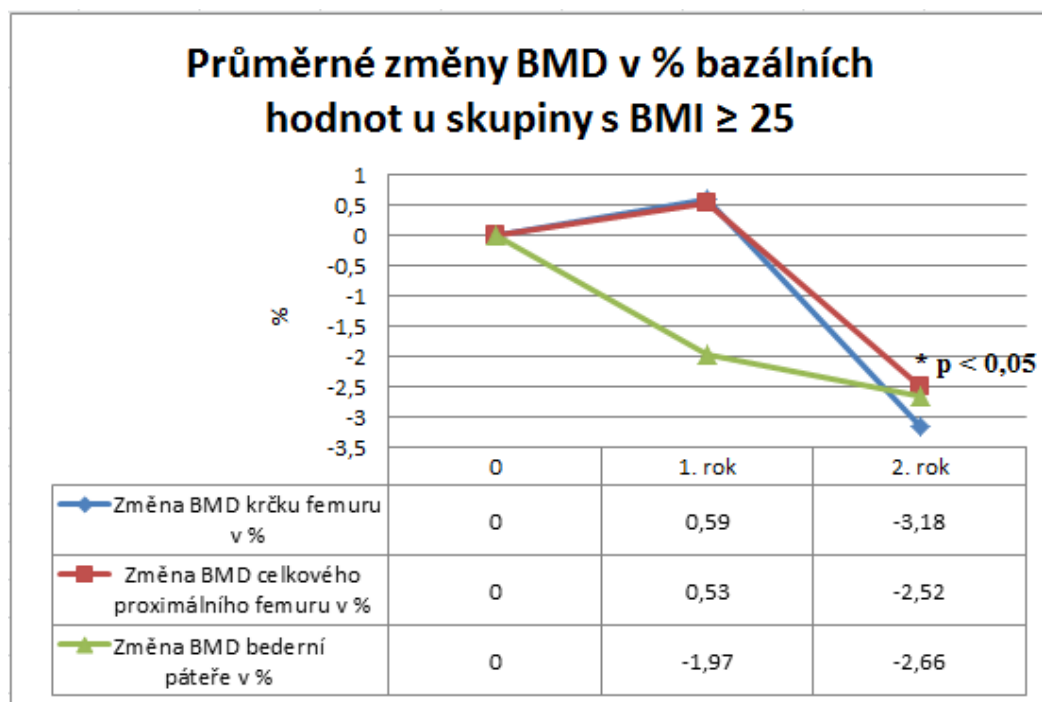
*p < 0,05

Jak vyplývá z grafu 17, došlo u skupiny žen s BMI < 25 po dvou letech léčby AI ke snížení BMD ve všech zkoumaných oblastech. BMD krčku femuru bylo ve druhém roce léčby AI

nesignifikantně sníženo o 1,23 %. Statisticky významná je změna BMD celkového proximálního femuru a bederní páteře ve druhém roce léčby AI (t-test, $p < 0,05$).

V grafu 18 jsou znázorněny průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny pacientek s BMI ≥ 25 v prvním a druhém roce léčby AI.

Graf 18 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny s BMI ≥ 25



Z grafu 18 vyplývají statisticky nevýznamné změny BMD v krčku femuru a celkovém proximálním femuru po prvním roce léčby AI u skupiny s BMI ≥ 25 . Po druhém roce léčby AI došlo k významnému poklesu BMD pouze v oblasti proximálního femuru o 2,52 % ($p < 0,05$). Pokles BMD v krčku femuru o 3,18 % a v bederní páteři o 2,66 % po druhém roce léčby nebyl statisticky významný.

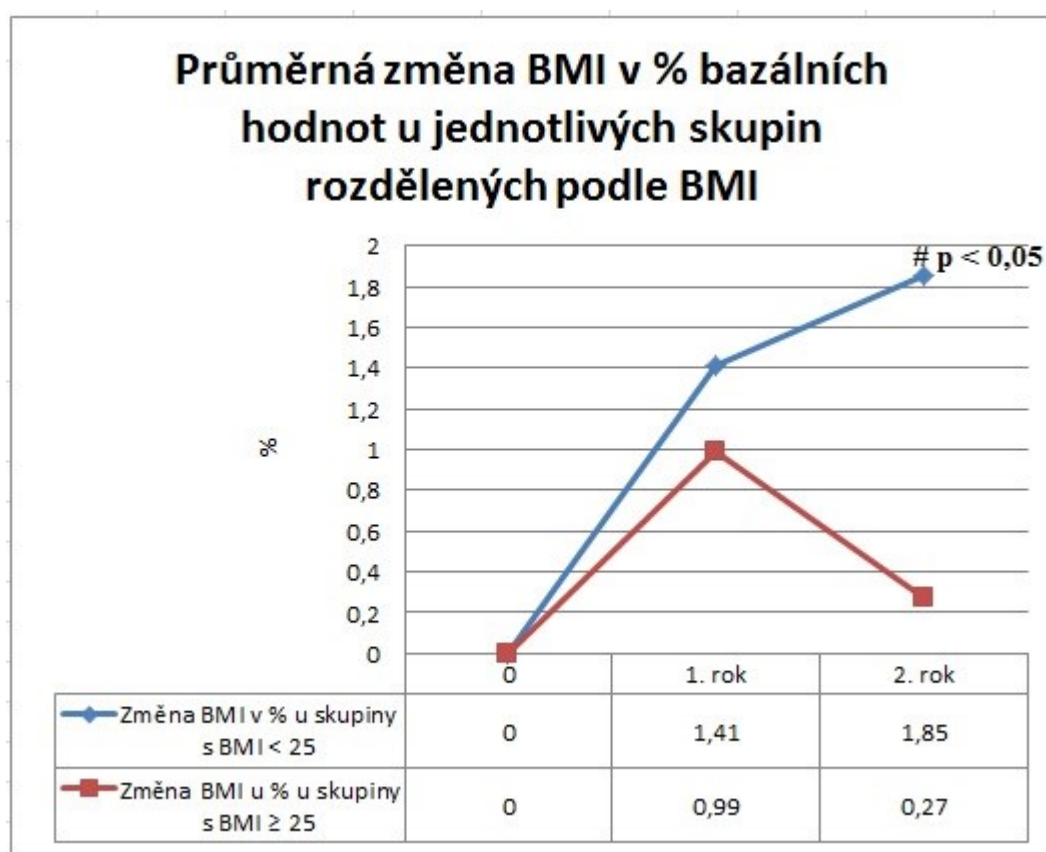
Z porovnání skupin pacientek s BMI < 25 a BMI ≥ 25 vyplývá, že u obou skupin je statisticky významný pokles BMD v oblasti celkového proximálního femuru ve 2. roce léčby AI. U skupiny žen s BMI < 25 jsme zaznamenali větší trend k poklesu BMD ve všech měřených místech již v 1. roce léčby (změny ale nedosahovaly statistické významnosti).

Dále byl retrospektivně hodnocen vývoj BMI a dalších parametrů tělesného složení během 2 let léčby AI. Váha použitá pro výpočet BMI byla zjištěna přístrojem DXA. V tabulce 35 je uveden průměrný vývoj BMI (v % bazálních hodnot) u obou sledovaných skupin na konci prvního a druhého roku léčby AI. To samé je graficky znázorněno v grafu 19.

Tabulka 35 Průměrné změny BMI v % bazálních hodnot u souboru rozděleného podle BMI

	1. rok		2. rok	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
BMI < 25	1,41	± 2,69	1,85	± 3,92
BMI ≥ 25	0,99	± 5,15	0,27	± 4,61

Graf 19 Průměrná změna BMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin rozdělených podle BMI



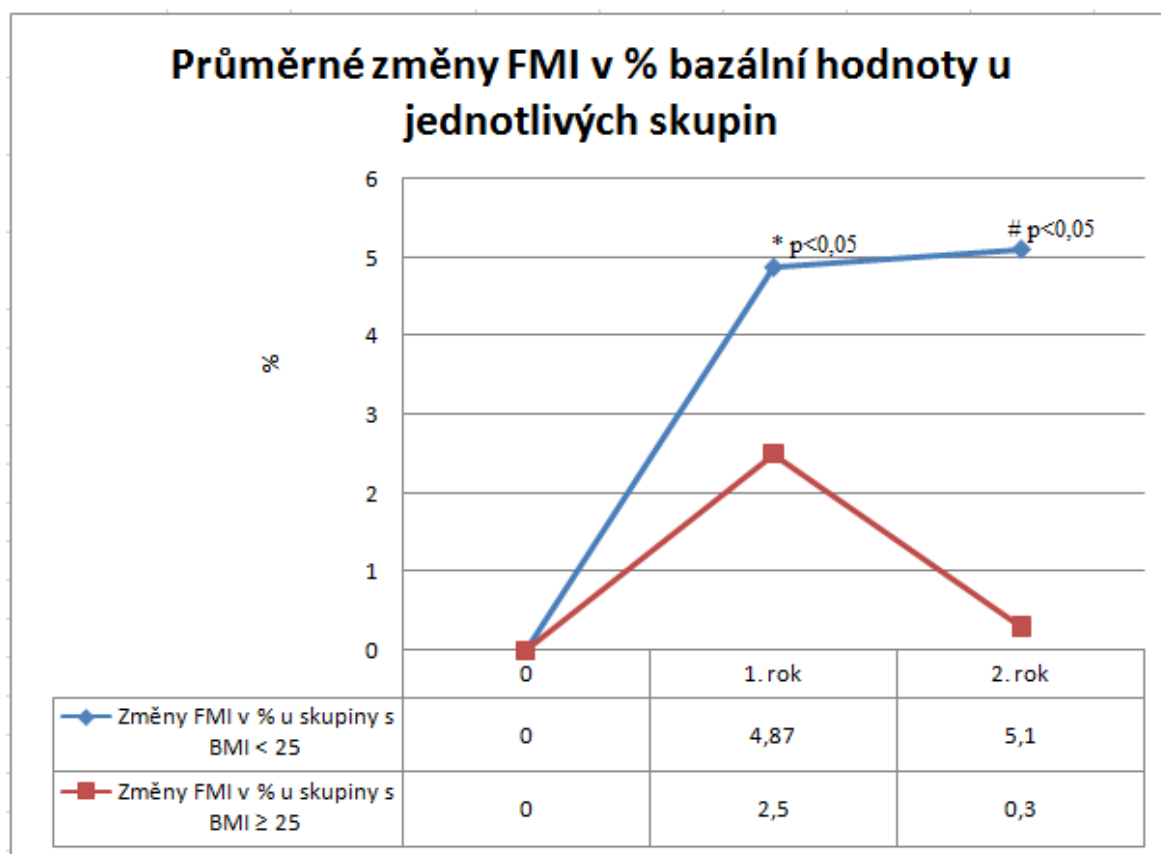
Z grafu 19 vyplývá, že u skupiny žen s BMI < 25 došlo během prvních dvou let léčby AI k průměrnému nárůstu BMI o 1,85 %. Ve skupině žen s BMI ≥ 25 došlo po prvním roce léčby k nárůstu BMI o 0,99 %, ale na koci druhého roku se tato hodnota snížila na 0,27 %. Z tohoto porovnání vyplývá, že u žen s BMI < 25 na počátku léčby došlo k výraznějšímu nárůstu BMI po dvouleté léčbě AI, než u žen s vyšším počátečním BMI. Změny BMI oproti bazálním hodnotám nebyly statisticky významné, ale porovnání obou skupin po 2 letech ukázalo významný rozdíl mezi skupinami ($p < 0,05$).

Dále byly u obou skupin pacientek hodnoceny změny FM indexu (FMI). V tabulce 36 jsou zaznamenány průměrné hodnoty se směrodatnými odchylkami a v grafu 20 jsou tato dvě porovnání zobrazena.

Tabulka 36 Průměrné změny FMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin

	1. rok		2. rok	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
BMI < 25	4,87	± 5,21	5,1	± 7,69
BMI ≥ 25	2,5	± 10,07	0,3	± 6,15

Graf 20 Změny FMI v % bazální hodnoty u jednotlivých skupin



Z grafu 20 vyplývá, že k nárůstu indexu tukové hmoty (FMI) došlo u pacientek s BMI < 25 statisticky významně již po prvním roce léčby (o 4,87 %, RM ANOVA, $p < 0,05$). V druhém roce pak byl nárůst tukové hmoty u této skupiny pomalejší (o 0,24 %). Vývoj FMI na konci druhého roku léčby AI u žen s BMI < 25 je statisticky hraničně významný (t-test, $p = 0,056$). U skupiny žen s BMI ≥ 25 došlo po prvním roce léčby k nárůstu tukové hmoty o 2,5 %, po druhém roce léčby měly naopak téměř stejné množství FMI jako na počátku léčby AI. V tomto případě se nejednalo o statisticky významný vývoj FMI. Z tohoto porovnání vyplývá,

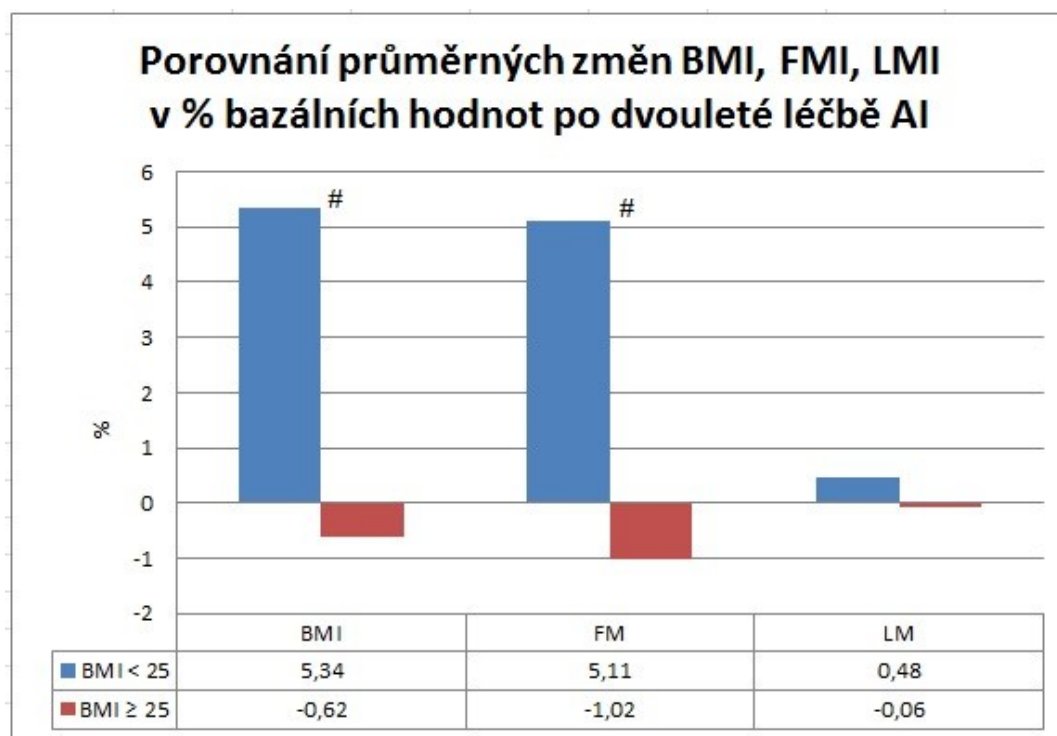
že u žen s BMI < 25 na počátku léčby AI dochází k statisticky významnému nárůstu FMI, zatímco ženy s vyšším BMI na počátku léčby nevykazují statisticky významný nárůst FMI. Porovnání obou skupin po 2 letech ukázalo významný rozdíl mezi skupinami (t-test $p < 0,05$).

Dále byl hodnocen vývoj LMI (indexu svalové hmoty) po dobu dvouleté léčby AI. V tabulce 37 jsou uvedeny hodnoty vývoje LMI pro obě skupiny (rozdělené podle BMI). Změny LMI byly v průběhu dvouleté léčby AI nepatrné a statisticky nevýznamné. V grafu 21 jsou souhrně porovnány průměrné změny sledovaných parametrů tělesného složení (BMI, FMI a LMI) v % bazálních hodnot.

Tabulka 37 Změny LMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin

	1. rok		2. rok	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
BMI < 25	-0,01	± 2,42	0,48	± 3,6
BMI ≥ 25	0,21	± 3,07	-0,06	± 5,22

Graf 21 Porovnání průměrných změn BMI, FMI, LMI v % bazálních hodnot



$p < 0,05$

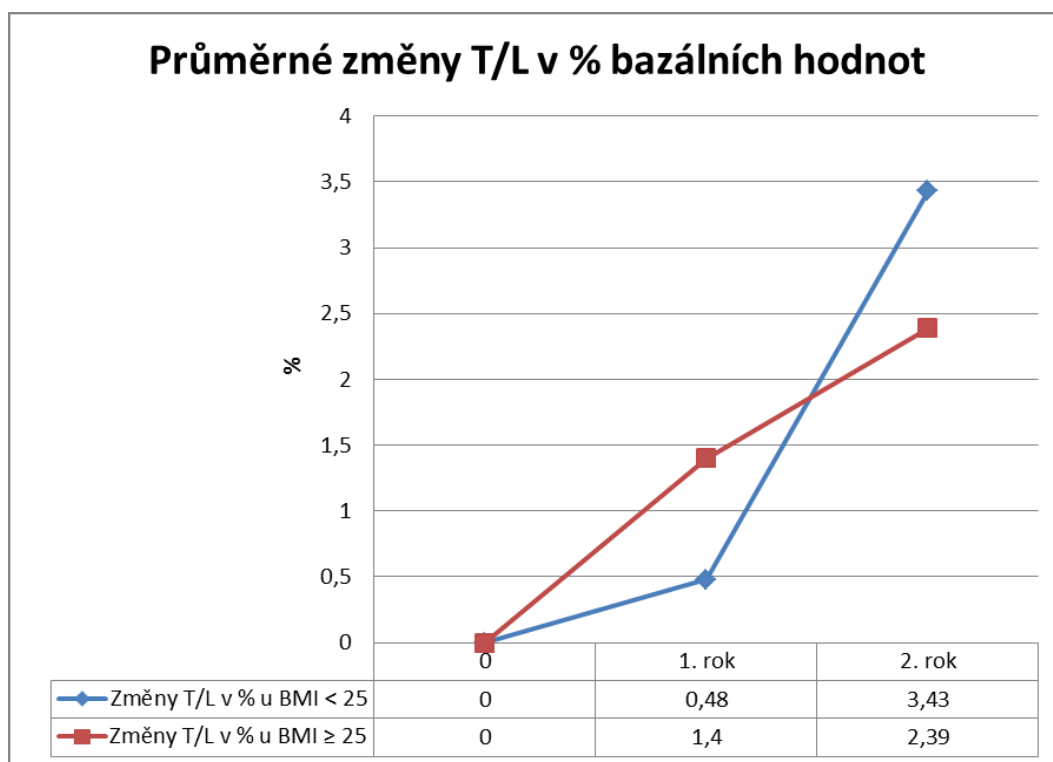
Z grafu 21 vyplývá statisticky významný rozdíl mezi skupinami ve změnách BMI a FMI ($p < 0,05$).

Po rozdělení souboru z hlediska BMI byl dále zjišťován vývoj poměru T/L (Trunk/Limb Fat Mass Ratio). Zjištěné retrospektivní údaje o vývoj T/L jsou uvedeny v tabulce 38 a grafu 22.

Tabulka 38 Průměrné změny T/L v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin

	1. rok		2. rok	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
BMI < 25	0,48	± 8,67	3,43	± 10,45
BMI ≥ 25	1,4	± 8,86	2,39	8,66

Graf 22 Průměrné změny T/L v % bazálních hodnot



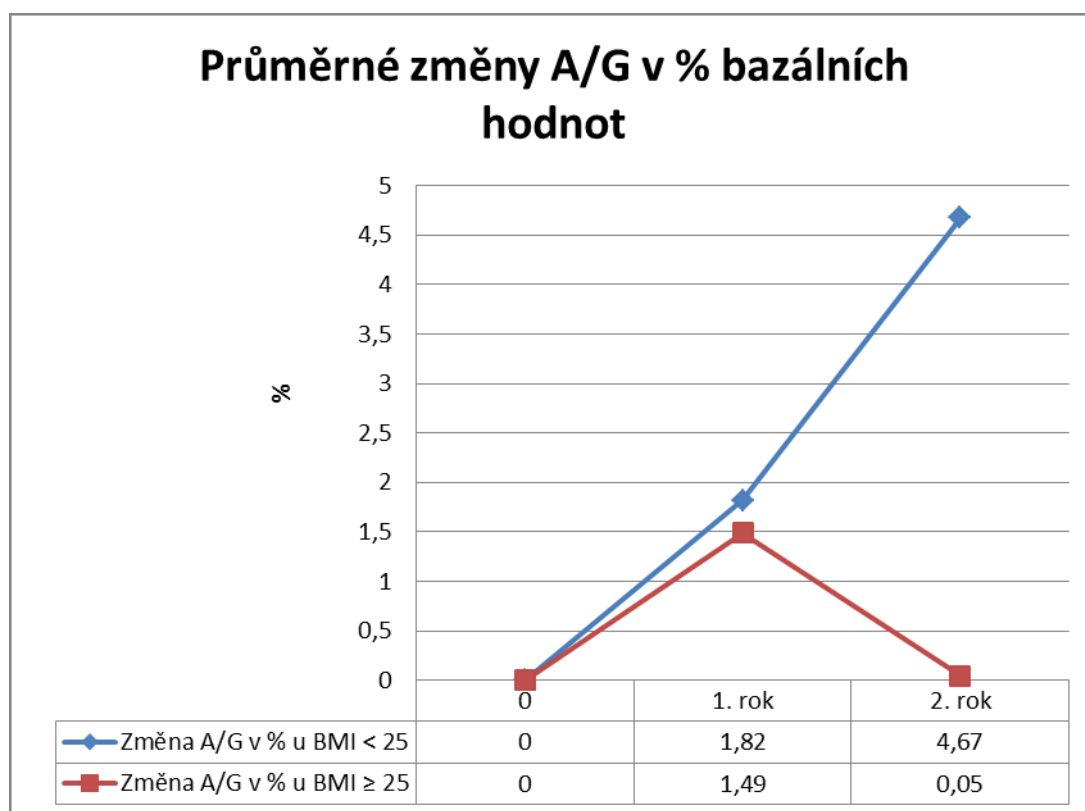
Z grafu 22 vyplývá, že k nárůstu T/L dochází u obou skupin žen po celou dobu dvouletého sledování. U žen s BMI < 25 se poměr T/L v % bazální hodnoty zvýšil o 3,43 % na konci druhého roku.. U žen s BMI ≥ 25 se poměr T/L zvýšil na konci druhého roku o 2,39 %. Tento nárůst ale nedosahoval statistické významnosti.

Poměr A/G (Android/Gynoid Ratio) podává také informaci o rozložení tuku v těle. Čím je hodnota A/G vyšší, tím více tuku je uloženo v oblasti břicha. V tabulce 39 jsou zjištěné hodnoty o vývoji A/G a pro porovnání mezi skupinami s rozdílným BMI je vývoj A/G zobrazen v grafu 23.

Tabulka 39 Průměrné změny A/G v % bazálních hodnot

	1. rok		2. rok	
	průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka
BMI < 25	1,82	± 7,35	4,67	± 7,26
BMI ≥ 25	1,49	± 6,58	0,05	4,09

Graf 23 Průměrné změny A/G v % bazálních hodnot



Z grafu 23 vyplývá, že k nárůstu A/G došlo výrazně u pacientek s počátečním BMI < 25 a to na konci druhého roku o 4,47 % oproti původní hodnotě. U žen s počátečním BMI ≥ 25 došlo k navýšení A/G po prvním roce léčby AI (o 1,49 %, změna ale nebyla signifikantní oproti bazálním hodnotám), na konci druhého roku byl poměr A/G srovnatelný s jeho počátečními hodnotami.

3.4 Diskuze

3.4.1 K hypotéze 1

V hypotéze 1 jsme zkoumali příjem vápníku ze stravy a zásobení organismu vitamínem D, protože se jedná o ovlivnitelné rizikové faktory vzniku osteoporózy. (28) Uvádí se, že příjem vápníku je v běžné populaci nižší (500 – 700 mg/den) (49) oproti doporučeným hodnotám 1200 mg/den. (11) Ženy s nemetastazujícím karcinomem prsu, které jsou léčeny AI a u kterých jsme měli k dispozici jejich třídní jídelníček, byly rozděleny podle BMI a míry postižení skeletu (BMD) a byl zhodnocen jejich příjem vápníku. Průměrný denní příjem vápníku nebyl dostatečný ani u jedné skupiny žen. Ženy s BMI < 25 přijímaly v průměru 933 mg/den (78 % doporučené hodnoty) a ženy s BMI ≥ 25 přijímaly v průměru 844 mg/den (70 % doporučené hodnoty). Rozdíly v příjmu vápníku mezi skupinami žen s rozdílným BMI nejsou statisticky významné. Také rozdíl v příjmu vápníku mezi pacientkami s osteopenií a s osteoporózou nebyl statisticky významný (888 mg/den vs. 870 mg/den).

Uvádí se, že populace lidí žijících v naší zeměpisné šířce má nedostatečné zásobení organismu vitamínem D, a totéž je prokázáno i u lidí s vyšším BMI. (50) Z našich výsledků vyplývá, že 14 % žen v našem souboru má velmi nízké koncentrace kalcidiolu v séru a 50 % žen nemá dostatečné zásobení organismu vitamínem D. Za dostatečné zásobení organismu vitamínem D jsou považovány koncentrace kalcidiolu ≥ 75 nmo/l a těchto hodnot dosáhlo 36 % žen. Nižší průměrnou sérovou hladinu kalcidiolu má skupina žen s BMI < 25 (57,8 nmol/l). Lepší zásobení organismu vitamínem D vykazuje v našem souboru skupina žen s BMI ≥ 25. Tyto údaje jsou v rozporu s literaturou, kdy osoby s vyšším BMI mají nižší koncentrace kalcidiolu. Snížená koncentrace kalcidiolu u žen s BMI ≥ 25 je pravděpodobně dána vyšším distribučním objemem (zejména v tukové tkáni). (52) Tento rozpor s našimi výsledky je zřejmě způsoben limitací naší studie, resp. malým počtem pacientů ve studii, a také suplementací našich pacientů vitamínem D.

Z hlediska zásobení organismu vitamínem D jsou na tom lépe pacientky s osteopenií, neboť jejich průměrná hodnota 25(OH)D v séru se blíží k hranici dostatečného zásobení (tedy 75 nmo/l a více). Průměrná hodnota koncentrace 25(OH)D v séru je u žen s osteopenií 74,5 nmol/l. Ženy s osteoporózou mají průměrnou sérovou koncentraci 25(OH)D 48,5 nmol/l, tedy v pásmu nedostatečného zásobení vitamínem D, které se pohybuje v rozmezí 30-74 nmo/l. Dlouhodobý deficit vápníku a vitamínu D je spojen s rizikem rozvoje osteoporózy a zlomenin a při dlouhodobě těžkém deficitu také s hypokalcemií a osteomalácií. Zejména u starších osob vede k rozvoji sekundární hyperparatyreózy, která významně přispívá k úbytku kostní hmoty, včetně nezávažnější zlomeniny proximálního konce stehenní kosti. (11) Uvádí se, že míra zásobení organismu vitamínem D v populaci je ovlivněna zeměpisnou šířkou, mírou slunečního záření, BMI a stravovacími návyky. (50)

Snížený příjem vápníku v našem souboru (bez ohledu na aktuální hodnotu BMI nebo BMD) a současný nedostatek vitamínu D můžeme považovat za jeden z rizikových faktorů vzniku osteoporózy a zlomenin. Pro prevenci osteoporózy a zlomenin je důležitá kombinovaná suplementace vápníkem a vitamínem D, která u osob s nedostatkem vápníku a vitamínu D

sníží riziko zlomeniny proximálního femuru a dalších zlomenin. (28) Důsledné dodržování předepsané suplementace by mělo být zdůrazňováno všem rizikovým skupinám z hlediska vzniku osteoporózy, kam se také řadí náš soubor pacientek léčených AI pro nemetastazující karcinom prsu. Součástí našeho dotazníku byl i dotaz na suplementaci vápníkem a vitamínem D. Všechny ženy v dotazníku uvedly, že jsou suplementovány. Denní příjem vápníku může být tedy ve skutečnosti vyšší, než jsme zjistili, protože v rámci našeho výzkumu jsme zkoumali pouze příjem vápníku z běžné stravy. Nízké sérové hladiny kalcidiolu mohou ukazovat na nedostatečnost suplementování vitamínem D nebo nedodržování předepsané suplementace ze strany pacientek.

V rámci první hypotézy bylo dále zjišťováno desetileté riziko vzniku osteoporotické zlomeniny podle algoritmu FRAX. (17) Po rozdělení našeho souboru žen podle BMI nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi pravděpodobnostmi vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny a zlomeniny v oblasti kyčle. Na základě rozdělení souboru žen podle míry postižení skeletu na ženy s osteopenií a osteoporózou byla zjištěna desetiletá pravděpodobnost vzniku hlavní osteoporotické zlomeniny u žen s osteopenií 10,21 % a u žen s osteoporózou 14,33 %. Pravděpodobnost vzniku zlomeniny v oblasti kyčle byla vypočtena podle FRAX u žen s osteopenií 2,85% a u žen s osteoporózou 5,55%. Rozdíly v riziku zlomeniny kyčle mezi skupinami byly statisticky významné ($p < 0,05$). Tento algoritmus by měl být využíván také pro rozhodování o léčbě. Přestože je FRAX doporučen, není v ČR využíván. Např. v USA je farmakologická léčba indikována, pokud je hodnota FRAX pro hlavní osteoporotickou zlomeninu vyšší než 20 % a pro zlomeninu v oblasti proximálního femuru vyšší než 3 %. (51) Podle těchto kritérií by v našem souboru mělo být léčeno 13 pacientek (absolutní riziko pro zlomeninu kyčle vyšší než 3%, u 3 pacientek současně absolutní riziko pro hlavní osteoporotickou zlomeninu vyšší než 20 %). Ve skupině pacientek s nálezem pouhé osteopenie se nachází 5 žen s absolutním rizikem vzniku zlomeniny kyčle vyšší než 3 %. Je to dáno tím, že algoritmus FRAX zohledňuje i další rizikové faktory vzniku zlomenin, ne pouze hodnotu BMD a z něho vycházející T-skóre, podle kterého se postižení skeletu klasifikuje. (17) Tento dotazník však nebere v potaz léčbu nemetastazujícího karcinomu prsu, jehož součástí je léčba AI s negativním účinkem na kostní metabolismus, ani stravovací návyky pacientek. (8,28)

3.4.2 K hypotéze 2

V hypotéze 2 jsme zjišťovali stav výživy u pacientek s nemetastazujícím karcinomem prsu léčených AI a jeho možný vliv na kostní metabolismus. Porovnávali jsme skutečný příjem energie a makronutrientů v % doporučených hodnot u pacientek rozdělených do 2 skupin na základě BMI. Vyšší denní příjem energie a tuků oproti doporučeným hodnotám byl zjištěn u žen s BMI ≥ 25 , avšak tento rozdíl nebyl statisticky významný. Zvýšený celkový denní energetický příjem a příjem tuků vede k obezitě způsobené zvýšeným ukládáním tuků. (11) Pokud je tuk uložen převážně v oblasti břicha (viscerální tuk), může mít nežádoucí účinky z hlediska kostního metabolismu, protože produkuje cytokiny, které zvyšují kostní resorpci. (52) Statisticky významný byl snížený příjem sacharidů u žen s BMI < 25 na 80 % doporučené denní dávky. Nepotvrdil se tedy předpoklad, že příjem sacharidů bude zvýšený. S nízkým příjmem sacharidů může souviset i nízký příjem vlákniny. Příjem vlákniny je

nedostatečný u obou sledovaných skupin, kdy ženy s BMI < 25 přijímaly průměrně 56 % a ženy s BMI ≥ 25 přijímaly 70 % doporučené denní dávky vlákniny. Zvýšený příjem bílkovin oproti doporučeným hodnotám byl zjištěn u obou skupin, kdy ženy s BMI < 25 přijímaly o 25 % bílkovin více a ženy s BMI ≥ 25 o 16 % více než je jejich doporučený denní příjem. Toto zjištění můžeme považovat za protektivní faktor z hlediska zdraví kostí.

Podobné výsledky ohledně složení stravy byly zjištěny i po rozdělení našeho souboru pacientek z hlediska BMD. Významný je opět nedostatečný příjem vlákniny u obou skupin žen. Ženy s osteopenií přijímají 74 % doporučené denní dávky a ženy s osteoporózou pouze 53 % doporučené denní dávky vlákniny. Vyšší příjem vlákniny snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a kolorektálního karcinomu. Vlákna působí ve střevě jako prebiotikum, pomáhá tak udržovat gastrointestinální mikroflóru v rovnováze. Společně s imunitním systémem tvoří střevní mikrobiom bariéru, která chrání trávicí trakt před patogenními bakteriemi. Bylo zjištěno, že nízký příjem vlákniny zhoršuje biologickou dostupnost vápníku. Naopak, pokud byl v potravě dostatek vlákniny, byla prokázána zvýšená střevní absorpce vápníku a také zvýšení BMD. (53)

Zkoumaná skupina žen je vysoce riziková ohledně ztráty BMD, neboť se jedná o postmenopauzální ženy, léčené pro nemetastazující karcinom prsu AI. AI mají prokazatelný vliv na ztrátu BMI, protože snižují hladinu estrogenů v organismu na minimum. Společnost ESCEO vydala doporučení, jak preventivně působit proti ztrátě BMD u postmenopauzálních žen léčených AI. Prevence zahrnuje suplementaci vápníkem, vitamínem D a zavedení antiresorpční terapie. (8) Z nutričního hlediska jsme zjistili, že sledované ženy přijímají ve stravě nedostatečné množství vápníku a vlákniny a jsou také nedostatečně zásobené vitamínem D. Na základě tohoto zjištění by bylo vhodné tyto ženy edukovat v oblasti vyvážené stravy, měly by jim být podány informace o potravinách bohatých na vápník a zdůrazněna důležitost suplementace vitamínem D. Pozitivní výsledky nutriční intervence na zlepšení BMD byly prokázány v čínské studii z roku 2016, ve které zkoumali 90 starších osob s osteoporózou. Těchto 90 osob bylo rozděleno na dvě stejné skupiny, první byla léčena konvenčně, druhá měla navíc nutriční intervenci. Po porovnání BMD na počátku a na konci výzkumu došlo k statisticky významnému zvýšení BMD u skupiny, která byla nutričně intervenována. (54)

3.4.3 K hypotéze 3

Po zhodnocení retrospektivních dat, ze kterých jsme získali informace o vývoji BMD v průběhu dvouleté léčby AI, se potvrdil předpoklad, že BMD bude významně klesat ve všech měřených oblastech. (8) Zaznamenali jsme ale rozdílné trendy mezi skupinami, kdy u pacientek s BMI < 25 byl zřejmý kontinuální pokles ve všech měřených oblastech (signifikantní pokles v bederní páteři v 1. a 2. roce a v celkovém proximálním femuru ve 2. roce), zatímco u žen s BMI ≥ 25 byl patrný významný pokles BMD pouze v oblasti celkového proximálního femuru a to až ve 2. roce léčby AI.

Bylo zjištěno, že ženy s BMI < 25 na počátku léčby AI vykazují výraznější nárůst BMI a FMI, než je tomu u druhé skupiny žen s BMI ≥ 25 ($p < 0,05$). Nárůst FMI značí nárůst tukové tkáně, která se může ukládat i do svalové tkáně. Zhoršuje se tak kvalita svalu, což může mít

za následek zvýšené riziko pádů. (52) Z nárůstu poměru T/L a A/G vyplývá, byť změny nedosahovaly statistické významnosti, že dochází k ukládání tuku spíše do oblasti břicha, než do oblasti dolních končetin (hýždě a stehna). Tyto výsledky potvrzují předpoklad nepříznivých změn tělesného složení při léčbě AI s nárůstem množství tukové tkáně (zejména v centrální oblasti). Tuk uložený v oblasti břicha (viscerální tuk) produkuje cytokiny (např. IL-6), které zvyšují kostní resorpci, a dochází tak k poklesu BMD. Zvýšení množství viscerálního tuku také zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění. (52)

Ženy s vyšším BMI (≥ 25) mohou být zpočátku více chráněny před rychlým úbytkem BMD, zejména v prvním roce léčby AI, protože jejich tuková tkáň produkuje větší množství estrogenů oproti ženám s nižším BMI. (52) Výsledky ale ukazují, že ochranné působení tukové tkáně na kost se významně ztrácí ve 2. roce léčby AI. Také nárůst tukové tkáně u žen s počátečním BMI < 25 nemá pravděpodobně ochranný vliv na kostní hmotu (BMD).

K zmírnění negativních změn sledovaných parametrů tělesného složení (úbytek BMD, nárůst BMI a FMI), ke kterým po léčbě AI dochází, by u námi sledované skupiny žen bylo vhodné navýšit pohybovou aktivitu. Přiměřený pohyb zvyšuje svalovou sílu a posiluje svalovou koordinaci. Zatěžování muskuloskeletárního aparátu přímo ovlivňuje i kvalitu kostní hmoty, kdy dochází ke stimulaci kostní novotvorby (zvyšuje se osteoblastická aktivita) a nedochází k nadměrné resorpci kostní hmoty. (17)

3.4.4 Limitace výzkumu

Za limitaci výzkumu považujeme zejména malý vzorek respondentů. Důvodem mohl být požadavek na vyplnění tří denního jídelníčku, který sloužil jako podklad pro hodnocení stravovacích návyků u postmenopauzálních žen po nemetastazujícím karcinomu prsu. Z 65 rozdaných dotazníků se jich vrátilo 30, návratnost byla tedy 46 %. Dalších pět dotazníků nemohlo být použito pro neúplné vyplnění. Právě málo početný zkoumaný soubor mohl být důvodem, že změny řady sledovaných parametrů nedosahovaly statistické významnosti kvůli větší variabilitě změn sledovaných parametrů.

Závěr

Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit stav výživy v kontextu s rizikovými faktory osteoporózy a zlomenin u postmenopauzálních žen s nemetastazujícím karcinomem prsu, které jsou dlouhodobě léčeny AI.

Teoretická část byla věnována v první části osteoporóze, její epidemiologii, rizikovým faktorům vzniku, možnostem léčby a režimovým opatřením, která s ní souvisí. V další části jsme se zabývali karcinomem prsu. Podrobněji byla popsána léčba AI, která se u postmenopauzálních žen využívá k léčbě nemetastazujícího karcinomu prsu. V praktické části byl hodnocen příjem vápníku ze stravy, stav zásobení organismu vitamínem D a klinické rizikové faktory osteoporózy a zlomenin. Dále byla retrospektivně hodnocena změna BMD společně s vybranými parametry tělesného složení (tukové a svalové hmoty) pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA) u pacientek po prvním a druhém roce léčby AI.

Na základě rozboru jídelníčků jsme zjistili, že pacientky přijímají průměrně nižší než doporučená množství vápníku. Stejně tak zásobení organismu vitamínem D, bylo u 64 % žen nedostatečné. Oba tyto faktory se řadí mezi ovlivnitelné rizikové faktory vzniku osteoporózy. Oba tyto faktory se řadí mezi ovlivnitelné faktory vzniku osteoporózy. Z rozboru jídelníčku jsme zjistili signifikantní rozdíl mezi příjmem sacharidů u žen s rozdílným BMI. U našeho souboru byl dále zjištěn nízký příjem vlákniny oproti doporučeným hodnotám, který může zhoršovat vstřebávání vápníku v těle. Na základě dotazníku FRAX byla pak u zkoumaných skupin zjišťována desetiletá pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny. Bylo zjištěno, že i pacientky s osteopenií mohou mít zvýšené riziko vzniku osteoporotické zlomeniny.

Z retrospektivních dat byly zjišťovány změny BMD a tělesného složení. Signifikantní pokles BMD byl u celého souboru zjištěn po dvouleté léčbě AI ve všech měřených oblastech. U BMD bederní páteře byl zjištěn signifikantní pokles už po prvním roce léčby AI. U žen s BMI < 25 byl zaznamenán signifikantní pokles BMD v oblasti celkového proximálního femuru a bederní páteře. U žen s BMI ≥ 25 byl po dvouleté léčbě AI statisticky významný pokles BMD pouze v oblasti celkového proximálního femuru.

Po dvouleté léčbě AI došlo k signifikantnímu nárůstu BMI a FMI u žen s počátečním BMI < 25. Dále bylo zjištěno, že k ukládání tuku dochází převážně do oblasti břicha (vzestup poměru A/G). Zvýšené množství viscerálního tuku působí negativně na kostní metabolismus a zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění.

Závěrem je nutno říci, že tato skupina pacientek je vysoce riziková z hlediska snižování BMD, zvyšování BMI a nárůstu tukové hmoty. Proto by měl být kladen důraz na ovlivnění faktorů, které působí protektivně na BMD – dostatečný příjem vápníku a adekvátní suplementace vitamínem D. Nezbytná je také přiměřená pohybová aktivita, která stimuluje kostní novotvorbu, zpomaluje úbytek kostní hmoty a zároveň snižuje množství tukové hmoty.

Včasné zahájení preventivních opatření přispívá ke snížení rizika vzniku nízkotraumatických zlomenin, které negativně ovlivňují prognózu pacientek a kvalitu jejich života.

Seznam literatury

- 1) Vyskočil, V. (2009). *Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu*. Praha: Galén.
- 2) Abrahámová, J., Povýšil, C., & Horák, J. (2000). *Atlas nádorů prsu*. Praha: Grada.
- 3) Vlček, J., & Vytršalová, M. (2014). *Klinická farmacie II*. Praha: Grada.
- 4) Abrahámová, J., & Dušek, L. (2003). *Možnosti včasného zachytu rakoviny prsu*. Praha: Grada.
- 5) Novotný, J., & Vítek, P. (2012). *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta.
- 6) Petruželka, L., & Konopásek, B. (2003). *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum.
- 7) Lincová, D., & Farghali, H. (2002). *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Karolinum.
- 8) Rizzoli, R., Body, J. J., De Censi, A., Reginster, J. Y., Piscitelli, P., & Brandi, M. L. (2012). Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporosis international*, 23(11), 2567-2576.
- 9) Coleman R., Body J. J., Aapro M., & Hadji P. (2014). Bone health in cancer patients: EMSO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 25(3), 124-137. Retrieved from https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_3/iii124/1740629
- 10) Vorlíček, J., Abrahámová, J., & Vorlíčková, H. (2006). *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada.
- 11) Zlatohlávek, L. (2016). *Klinická dietologie a výživa*. Praha: Current Media.
- 12) Wilhelm, Z. (2007). Co je dobré vědět o vápníku. *Praktické lékařství*, 3(4), 184-189. Retrieved from <https://www.solen.cz/pdfs/lek/2007/04/09.pdf>
- 13) Štěpán, J. (2009). Farmakoterapie osteoporózy I.: Vápník, vitamin D, hormonální léčba, selektivní modulátory receptorů pro estrogeny a stroncium ranelát. *Praktické lékařství*, 5(4), 168-171. Retrieved from <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2009/04/04.pdf>
- 14) Štěpán, J. (2009). Farmakoterapie osteoporózy II.: Aminobisfosfonáty, kalcitonin, teriparatid a parathormon. *Praktické lékařství*, 5(5), 210-213. Retrieved from <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2009/05/03.pdf>

- 15) Hrdý, P., & Novodas, P. (2014). Zásadní role vitamínu D v léčbě osteoporózy. *Klinická farmakologie a farmacie*, 28(3), 105-107. Retrieved from <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2014/03/05.pdf>
- 16) Jenšovský, J. (2010). Prevence osteoporózy. *Interní medicína*, 12(3), 163-166. Retrieved from <https://www.solen.cz/pdfs/int/2010/03/12.pdf>
- 17) Luchavová, M., & Raška, I. (2011). Novinky a možnosti prevence a léčby osteoporózy. *Interní medicína pro praxi*, 13(2), 70-74. Retrieved from <https://www.solen.cz/pdfs/int/2011/02/03.pdf>
- 18) Kučerová, I. (2014). Diagnostika a léčba osteoporózy. *Kardiologická revue, interní medicína*, 16(5), 402-409. Retrieved from http://www.kardiologickarevue.cz/kardiologicka-revue-clanek/dia-gnostika-a-lecba-osteoporozy-50151?confirm_rules=1
- 19) Fojtík, P., Urban, O., Falt, P., & Novosad, P. (2009). Výživa a sekundární osteoporóza. *Interní medicína*, 11(12), 561-568. Retrieved from <https://www.solen.cz/pdfs/int/2009/12/08.pdf>
- 20) Májek, O., Bartoňková, H., Daneš, J., Skovajsová, M., & Dušek, L. (2014). Implementace indikátorů kvality v českém programu screeningu karcinomu prsu – výsledky pravidelného monitoringu. *Klinická onkologie*, 27(2), 113-123. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/implementace-indikatoru-kvality-v-ceskem-programu-screeningu-karcinomu-prsu-vysledky-pravidelneho-monitoringu-50600>
- 21) Skovajsová, M., Májek, O., Daneš, J., Bartoňková, H., Ngo, O., & Dušek, L. (2014). Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. *Klinická onkologie*, 27(2), 2569-2578. Retrieved from <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/190/4608.pdf>
- 22) Dušek, L., Mužík, J., Malúšková, D., & Gregor, J. (2014). Epidemiologie zhoubných nádorů se zavedeným screeningem v mezinárodním srovnání. *Klinická onkologie*, 27(2), 2540-2548. Retrieved from <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/190/4601.pdf>
- 23) Biazon T. P., Goldberg T. B. L., Kurokawa C. S., Moretto M. R., Teixeira A. S., & Nunes H. R. (2015). Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1- year period. *BMC Endocrine Disorders*, 15(15). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443632/>
- 24) Martins S. L., Curtis K. M., & Glasier A. F. (2006). Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception*, 73(5), 445-469. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0023353/>

- 25) Sotorník, I. (2016). Osteoporóza – epidemiologie a patogeneze. *Vnitřní lékařství*, 62(6), 84-87. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/osteoporoza-epidemiologie-a-patogeneze-60103>
- 26) Matějovská Kubešová, H. (2013). Prevence osteoporózy a sarkopenie. *Geriatric a Gerontologie*, 2(4), 213-215. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/geriatric-gerontologie-clanek/prevence-osteoporozya-sarkopenie-45469>
- 27) Horák, P., & Skácelová, M. (2010). Denosumab v terapii postmenopauzální osteoporózy – lék s novým mechanismem účinku snižující riziko zlomenin a zlepšující kvalitu kosti. *Farmakoterapie*, 6(6), 670-674. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/pdf?id=33684>
- 28) Rosa, J., Šenk, V., & Palička, V. (2015). Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. *Osteologický bulletin*, 20(4), 150-168 Retrieved from <http://smos.cz/wp-content/uploads/2014/10/OB-0415-web.pdf>
- 29) Kanis, J. A., Harvey, N. C., Johansson, H., Odén, A., Leslie W. D., & McCloskey, E. V. (2015). FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric*, 18(2), 2-9. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489076>
- 30) Krásenská, M. (2016). Léčba inhibitory aromatázy u postmenopauzálních pacientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění nežádoucích účinků. *Klinická onkologie*, 29(3), 39-49. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/lecba-inhibitory-aromatazy-u-postmenopauzalnich-pacientek-s-karcinomem-prsu-a-moznosti-ovlivneni-nezadoucich-ucinku-59022>
- 31) Broulík, P. (2010). Kalcitonin a jeho úloha v regulaci kalciofosfátového metabolismu. *Časopis lékařů českých*, 149, 285-287. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/kalcitonin-a-jeho-uloha-v-regulaci-kalciofosfatoveho-metabolismu-31892>
- 32) Broulík, P. (2008). Dvojitý účinek parathormonu na kostní tkáň. *Interní medicína*, 10(5), 224-226. Retrieved from <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/05/05.pdf>
- 33) Slíva, J. (2013). Vitamín D významný nejenom v metabolismu kalcia. *Remedia*, 23(4), 278-281. Retrieved from <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2013/4-2013/Vitamin-D-vyznamny-nejenom-v-metabolismu-kalcia/e-1pe-1x0-1x9.magarticle.aspx>
- 34) Růžicková, O. (2012). Osteoimunologie. *Česká revmatologie*, 20(4), 181-197. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/ceska-revmatologie-clanek/osteoimunologie-40728>

- 35) Žofková, I. (2012). Měkké tkáně, hormony a skelet. *Vnitřní lékařství*, 58(2), 135-139. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/mekke-tkane-hormony-a-skelet-37438>
- 36) Wildmann, R. & Miller, B. (2003). *Sport and Fitness Nutrition*. USA: Thomson Wadsworth
- 37) Dungal, P. (2014). *Ortopedie* (2., přepracované a doplněné vydání). Praha: Grada
- 38) Ferda, J., Mírka, H., Baxa, J., & Malán, A. (2015). *Základy zobrazovacích metod*. Praha: Galén.
- 39) Kanis, J. A., & Glüer, C. C. (2000). An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis international*, 11(3), 192-202.
- 40) American Cancer Society. (2017). *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. Atlanta: American Cancer Society. Retrieved from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
- 41) Handforth, C., D'Oronzo, S., Coleman, R., & Brown, J. (2018). Cancer Treatment and Bone Health. *Calcified Tissue International*, 102(2), 251–264. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00223-017-0369-x>
- 42) Bruyère, O., Bergmann, P., Cavalier, E., Gielen, E., Goemaere, S., Kaufman, J-M., Rozenberg, S., & Body, J-J. (2017). Skeletal health in breast cancer survivors. *Maturitas*, 105, 78-82. Retrieved from [http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(17\)30786-7/abstract](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(17)30786-7/abstract)
- 43) Gonnelli, S., & Petrioli, R. (2008). Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clinical Interventions in Aging*, 3(4), 647-657. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682397/>
- 44) Svačina, Š., Müllerová, D., & Bretšnajdrová, A. (2013). *Dietologie pro lékaře, farmaceuty, zdravotní sestry a nutriční terapeuti*. Praha: Triton.
- 45) Forney, J. P., Milewich, L., Chen, G. T., Garlock, J. L., Schwarz, B. E., Edman, C. D., & Macdonald, P. C. (1981). Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(1), 192-199.
- 46) Bronner, F. & Pansu, D. (1999). Nutritional Aspects of Calcium Absorption. *The Journal of Nutrition*, 129(1), 9-12. Retrieved from <https://academic.oup.com/jn/article/129/1/9/4723248>

- 47) Karpouzou, A., Diamantis, E., Farmaki, P., Savvanis, S., & Troupis, T. (2017). Nutritional Aspects of Bone Health and Fracture Healing. *Journal of Osteoporosis*, 2017(2017), 1-10. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/jos/2017/4218472/>
- 48) Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), 752-758. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912737/>
- 49) Kučerová, I. (2010). Výživa v prevenci a léčby osteoporózy. *Interní medicína*, 12(9), 450-453. Retrieved from <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/09/15.pdf>
- 50) Fuchsová, R., Topolčan, O., Vrzalová, J., Novák, J., & Šmejkal, J. (2013). Deficit vitamínu D. *Medicína po promoci*. 14(1), 51-56. Retrieved from http://old.fnplzen.cz/asp/oid/odkazy/MPP%201-2013_Topol%C4%8Dan.pdf
- 51) Silverman, S. L., & Calderon, A. D. (2010). The utility and limitations of FRAX: a US perspective. *Current osteoporosis reports*, 8(4), 192-197. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11914-010-0032-1>
- 52) Walsh, J. S., & Vilaca, T. (2017). Obesity, type 2 diabetes and bone in adults. *Calcified tissue international*, 100(5), 528-535. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-016-0229-0>
- 53) Slavin, J. (2013). Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417-1435. Retrieved from <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/4/1417/html>
- 54) Zhao, C., Zhou, R., Tian, Y., Tang, Y., Ning, H., & Liu, H. (2016). Effects of the nutritional education and dietary intervention on nutritional status and bone mineral density of middle-aged and senile patients with osteoporosis. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*, 45(2), 230-235. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27301220>

Seznam zkratek

1,25(OH)D	1,25-hydroxyvitamin D, kalcitriol
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D, kalcidiol
A/G	Android/Gynoid Ratio
ABP	Aminobisfosfonáty
AI	Inhibitory aromatázy
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density (hustota minerálů v kosti)
BMI	Body Mass Index (index tělesné hmotnosti)
BRCA1, BRCA2	Tumor supresorové geny
Ca	vápník
CEP	Celkový energetický příjem
CT	Computer tomography (počítačová tomografie)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DXA	Dvouenergieová rentgenová absorpciometrie
ELFO	Elektroforéza sérových bílkovin
ER	Estrogenový receptor
FGF23	Fibroblastový růstový faktor
FMI	Fat Mass Index (index tukové hmoty)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FSH	Folikulostimulační hormon
HAK	Hormonální antikoncepce
HT	Hormonální terapie
IGF1	Insulin-like growth faktor 1
IL-1, IL-6	Interleukin 1, Interleukin 6
IU	Mezinárodní jednotka
L1-L4	1. - 4. bederní obratel
LCSI	Lobular Carcinoma In Situ
LH	Luteinizační hormon
LMI	Lean Mass Index (index svalové hmoty)
LRHR	Hormon uvolňující luteinizační hormon
MR	Magnetická rezonance
NCCN	Clinical Practise Guidelines in Oncology

PINP	Celkový prokolagen
PSA	Prostatický specifický antigen
PTH	Parathormon, hormon příštítných tělísek
RANKL	Receptor aktivátor of nuclear factor NF- κ B ligand
RTG	Rentgenové vyšetření
SERM	Selektivní modulátory estrogenních receptorů
SHBG	Sexuální hormony vázající globulin
T/L	Trunk/Limb Fat Mass Ratio
TNM klasifikace	Klasifikace nádoru (tumor, uzliny, vzdálené metastázy)
TSH	Thyreotropní hormon
UVB	Ultrafialové záření
ÚZEI	Ústav zemědělské ekonomiky a informací
WHO	World Health Organization
YSM	Year since menopause, počet let po menopauze

Seznam obrázků

Obrázek 1 Metabolismus vápníku (12)	19
Obrázek 2 Resorpce vápníku ve střevě (12)	19

Seznam tabulek

Tabulka 1 Kritéria denzitometrického nálezu u postmenopauzální osteoporózy (17)	12
Tabulka 2 Primární cíle preventivních programů (1, p. 129)	15
Tabulka 3 Doporučený příjem vápníku u dospělých osob (11, p. 234)	18
Tabulka 4 Doporučený příjem vitamínu D u dospělých (11)	24
Tabulka 5 Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu (4)	29
Tabulka 6 Rizikové faktory pro vznik karcinomu prsu (6, p. 186)	31
Tabulka 7 Klinické projevy karcinomu prsu (6, podle str. 186)	32
Tabulka 8 Stádia karcinomu prsu (6)	32

Tabulka 9 Rozdělení nádorů podle TNM klasifikace (5, p. 257).....	33
Tabulka 10 Harris-Benedictova rovnice (44, p. 53).....	40
Tabulka 11 Hrubý odhad energetického výdeje (36, p. 482)	40
Tabulka 12 Energetické hodnoty základních živin (11).....	41
Tabulka 13 Doporučený příjem jednotlivých živin.....	41
Tabulka 14 Sérové hodnoty 25(OH)D (48).....	42
Tabulka 15 Klasifikace tělesné hmotnosti podle BMI (45, p. 11)	42
Tabulka 16 Celková charakteristika souboru pacientek.....	45
Tabulka 17 Příjem vápníku u obou skupin žen rozdělených podle BMI	46
Tabulka 18 Procentuální příjem vápníku u obou skupin žen rozdělených podle BMI	46
Tabulka 19 Koncentrace 25(OH)D v nmol/l.....	48
Tabulka 20 Příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou	49
Tabulka 21 Procentuální příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou	50
Tabulka 22 Sérové koncentrace 25(OH)D v nmol/l.....	51
Tabulka 23 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX	53
Tabulka 24 Pravděpodobnost vzniku zlomeniny podle FRAX.....	54
Tabulka 25 Doporučené hodnoty příjmu energie a makronutrientů rozdělených podle BMI .	55
Tabulka 26 Skutečné hodnoty příjmu energie a makronutrientů rozdělených podle BMI	56
Tabulka 27 Průměrný příjem energie a makronutrientů v % doporučených hodnot rozdělných podle BMI	56
Tabulka 28 Doporučené hodnoty příjmu energie a makronutrientů souboru 1 a 2.....	58
Tabulka 29 Skutečný příjem energie a makronutrientů souboru 1 a 2.....	59
Tabulka 30 Příjem energie a makronutrientů v % doporučeného příjmu	59
Tabulka 31 Vybrané parametry popisující celý soubor pacientek	61
Tabulka 32 Průměrná změna BMD v % bazálních hodnot v celém souboru	61
Tabulka 33 Průměrná změna sledovaných parametrů tělesného složení celého souboru.....	62
Tabulka 34 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot (rozdělení podle BMI).....	64

Tabulka 35 Průměrné změny BMI v % bazálních hodnot u souboru rozděleného podle BMI	66
Tabulka 36 Průměrné změny FMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin	67
Tabulka 37 Změny LMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin.....	68
Tabulka 38 Průměrné změny T/L v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin	69
Tabulka 39 Průměrné změny A/G v % bazálních hodnot	70

Seznam grafů

Graf 1 Rozdělení souboru pacientek podle BMI.....	45
Graf 2 Rozdělení souboru podle míry postižení skeletu	46
Graf 3 Průměrný denní příjem vápníku.....	47
Graf 4 Porovnání průměrného příjmu vápníku v % doporučené hodnoty	47
Graf 5 Procentuální rozdělení souboru podle koncentrací 25(OH)D v séru	48
Graf 6 Porovnání koncentrací 25(OH)D podle BMI.....	49
Graf 7 Průměrný příjem vápníku u žen s osteopenií a osteoporózou.....	50
Graf 8 Porovnání průměrného příjmu vápníku u žen s osteoporózou a osteopenií v % doporučené hodnoty	51
Graf 9 Porovnání koncentrací 25(OH)D v séru	52
Graf 10 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX.....	53
Graf 11 Pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny podle FRAX.....	54
Graf 12 Porovnání průměrného příjmu v % doporučených hodnot podle BMI.....	57
Graf 13 Porovnání průměrného příjmu energie a makronutrientů u souboru 1 a 2	60
Graf 14 Průměrná změna BMD v % bazálních hodnot celého souboru	62
Graf 15 Průměrná změna sledovaných parametrů tělesného složení v % bazálních hodnot ...	63
Graf 16 Procentuální rozdělení souboru podle BMI	63
Graf 17 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny s BMI < 25	64
Graf 18 Průměrné změny BMD v % bazálních hodnot u skupiny s BMI ≥ 25.....	65

Graf 19 Průměrná změna BMI v % bazálních hodnot u jednotlivých skupin rozdělených podle BMI	66
Graf 20 Změny FMI v % bazální hodnoty u jednotlivých skupin	67
Graf 21 Porovnání průměrných změn BMI, FMI, LMI v % bazálních hodnot	68
Graf 22 Průměrné změny T/L v % bazálních hodnot.....	69
Graf 23 Průměrné změny A/G v % bazálních hodnot.....	70

Příloha – Dotazník

Vážená paní,

v rámci výzkumu, který probíhá na 3. interní klinice a Onkologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze zjišťujeme stav výživy u žen s vyšším rizikem vzniku osteoporózy („řidnutí kostí“) a zlomenin. Tímto bychom Vás chtělilaskavě požádat o spolupráci. Výsledkem tohoto výzkumu bude zhodnocení stravovacích návyků a vytvoření materiálu s konkrétními radami, jak ve stravě efektivně navýšit příjem vápníku a dalších důležitých složek potravy pro zdraví kostí, a tím snižovat riziko vzniku osteoporózy a zlomenin. Údaje, které získáme, tak mohou pomoci Vám i dalším ženám upravit svůj jídelníček tak, aby byl příjem vápníku a dalších živin pro zdraví kostí optimální. Zároveň budete moci využít konzultaci s nutriční terapeutkou a poradit se s ní o Vámi zapsaném jídelníčku.

- **Nejprve prosím vyplňte základní údaje.**

Iniciály a číslo dotazníku (vyplní sestra):

Věk:

Výška:

Váha:

Pohybová aktivita (např. chůze, jízda na kole, nebo cvičení - typ aktivity, kolikrát týdně a jak dlouho trvá):

Doplňky stravy (vápník, vit. D – napište název přípravku a jak často ho užíváte- např. Vigantol kapky - 4 kapky denně/týdně):

- Potravinové alergie a intolerance (např. laktózová intolerance, alergie na lepek):

Aby měl výzkum výpovědní hodnotu, potřeboval bychom, abyste zapisovala Váš jídelníček 3 dny v týdnu (z toho alespoň jeden víkendový den). Vyberte si 3 dny, které jsou pro Vás běžné (např. bez rodinných oslav, bez nachlazení atd.).

Jak správně zapisovat:

- 1) Zapisujte všechno, co jste během dne snědla (i pokud víte, že byste si to například dávat neměla, je důležité získat skutečný jídelníček, nikoliv ideální ☺)
- 2) U každého dne zaznamenejte, o který den se jedná (neděle, úterý atd.)
- 3) Poznamenejte si to, co sníte, nejlépe hned po konzumaci. Při pozdějším zapisování je velká pravděpodobnost, že na něco zapomenete.
- 4) Zapište co nejpřesněji, o jaký výrobek se jedná (např: 30g sýr Eidam, 20 g Niva, 200 ml polotučné mléko, 60 g salám Vysočina).
- 5) Zapisujte si i množství potravin. Pokud můžete, potraviny zvažte, pokud nelze, zkuste množství alespoň odhadnout nebo napsat např. (4 bramborové knedlíky, 1 plátek sýru Eidam, běžná porce brambor, 2 rohlíky...)
- 6) Zapisujte i množství a druh tekutin (např. 300 ml nízkotučný kefír, 250 ml Fanta...)

- 7) Zapisujte čas, kdy jídlo konzumujete (např. snídane 7:30, dop.svačina 10:00, oběd 13:15)
- Na druhé straně naleznete tabulku, do které prosím zapisujte Váš třídní jídelníček. Vyplněný jídelníček prosím odevzdejte co nejdříve zpět do ambulance, kde jste ho dostala, nebo zašlete kopii/fotku e-mailem na níže uvedenou adresu. V případě jakýchkoli dotazů můžete kontaktovat Bc. Janu Vorudovou (nutriční terapeutku) na tel. č. 605 981 124 nebo emailu: j.vorudova@gmail.com.
Děkujeme Vám za ochotu a spolupráci.

ZÁPISOVÝ LIST

	Snídane	Svačina	Oběd	Svačina	Večeře	2. večeře
1. den						
2. den						
3. den						

Protokol o úplnosti náležitostí magisterské práce

Titul, jméno, příjmení: Bc. Jana Vorudová

Název práce: Riziko osteoporózy u přeživších karcinom prsu: nutriční aspekty

Typ práce: diplomová

Vedoucí práce: doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

Opatřením rektora č. 6/2010 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

Opatřením rektora č. 8/2011 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

Opatřením děkana č. 10/2010 (dostupné z http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf)

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ
- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf.

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval(a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

Datum: 29.4.2018

Podpis studenta:

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem:

EVIDENCE VÝPŮJČEK

Prohlášení:

Beru na vědomí, že odevzdáním této závěrečné práce poskytuji svolení ke zveřejnění a k půjčování této závěrečné práce za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

V Praze, 29. 4. 2018

Podpis autora závěrečné práce

Jako uživatel potvrzuji svým podpisem, že budu tuto práci řádně citovat v seznamu použité literatury.

[illegible]